

SÉRIE A, N° 3413.

N° D'ORDRE: 4285.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

HENRI BORIS KAGAN

1^{re} THÈSE. — UNE NOUVELLE CLASSE DE STÉROIDES MODIFIÉS: LES
STÉROIDES INVERSÉS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 21 Mars 1960 devant la Commission d'examen.

MM. NORMANT,

Président.

LEDERER,
JULIA.

} *Examineurs.*

CHARTRES
IMPRIMERIE DURAND

9, RUE FULBERT, 9

—
1960

SÉRIE A, N° 3413.
N° D'ORDRE: 4285.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

HENRI BORIS KAGAN

1^{re} THÈSE. — UNE NOUVELLE CLASSE DE STÉROIDES MODIFIÉS: LES
STÉROIDES INVERSÉS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 21 Mars 1960 devant la Commission d'examen.

MM. NORMANT,

Président.

LEDERER,
JULIA.

{ *Examineurs.*

CHARTRES
IMPRIMERIE DURAND

9, RUE FULBERT, 9

1960



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen..... J. PÉRÈS.

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	CHADEFAUD		Botanique.
BARRABÉ	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
J. BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M ^{lle} Le BRETON	T	Physiologie générale.
PLANTEFOL	T	Botanique.	SALEM	T	Mathématiques générales.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	LELONG	T	Mathématiques générales.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	EHRESMANN	T	Topologie Algébrique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
WYART	T	Minéralogie.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
TEISSIER	T	Zoologie.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
MANGENOT	T	Biologie végétale.	PISOT	T	Technique mathématique de la Physique.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	E. ROCH	T	Géologie.
MONNIER	T	Physiologie générale.	SCHATZMANN		Astrophysique.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	LENNUIER		Physique (M.G.P.).
LAFFITE	T	Chimie générale.	RIZET		Génétique.
FAVARD	T	Mécanique supérieure.	ROUTHIER		Géologie appliquée.
COULOMB	T	Physique du Globe.	M ^{me} TONNELAT	T	Relativité.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	SOUCHAY	T	Chimie générale.
P. DRACH	T	Zoologie.	AIGRAIN	T	Electrotech. générale
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	BRUSSET		Chimie minérale.
EPHRUSSI	T	Génétique.	M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.	M ^{me} CHAIX		Chimie biologique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) (Orsay).	M ^{me} HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	PIAUX		Chimie (M.P.C.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	BRUN		Mécan. expér. des fluides.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	LEDERER	T	Chimie biologique.
ARNULF	T	Optique appliquée.	M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques.
M. MORAND	T	Enseignement de Physique.	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
SOLEILLET	T	Physique (P.C.P.).	BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	COTTE	T	Physique (Orsay).
DANJON	T	Astronomie.	J. E. DUBOIS	T	Chimie organique.
PETIT	T	Biologie maritime.	LAMOTTE		Zoologie (E.N.S.).
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	A. MICHEL	T	Chimie (S.P.C.N.).
GALLIEN	T	Embryologie.	OLMER	T	Énergétique générale.
EICHHORN	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	ROUAULT	T	Physique générale.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie-Physique.	BARCHEWITZ		Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.	BROSSEL		Physique atomique.
L'HÉRITIER	T	Génétique.	BUSER		Physiologie comparée.
GRIVET	T	Radioélectricité.	CAMUS		Physiologie végétale (3 ^e cycle).
PONCIN	T	Mécanique générale.	CASTAING		Physique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.	CURIEN		Minéralogie et Cristallographie.
QUELET	T	Chimie organique.	MOYSE		Physiologie végétale (Orsay).
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	PANNETIER		Chimie (P.C.B.).
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	POSSOMPES		Zoologie.
CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	PULLMANN		Chimie théorique.
JUNG	T	Pétrographie.	TEILLAC		Physique nucléaire et Radioactivité.
TRILLAT	T	Microscopie et diffr. électronique.	TONNELAT		Biologie physico-chimique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.	VILLE	T	Économétrie.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.	WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	DODÉ	T	Chimie (S.P.C.N.) Orsay.
DESTOUCHES		Théories physiques.	FREYMAN	T	Physique (S.P.C.N.).
M. PRUVOST	T	Géologie.	GUINOCHET	T	Biologie végétale (Orsay).
AMIEL	T	Chimie générale.	ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).
HOCART	T	Minéralogie.	M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (P.C.B.).
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Option Orsay).	CHEVALLEY	T	Géométrie Algébrique et théorie des groupes.
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).	ARNOULT	T	Électronique.
MAY	T	Zoologie (Orsay).	CHAPELLE	T	Physique (M.P.C.) Orsay.
CHOQUET	T	Théor. des fonctions et topologie.	DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.	DENY	T	Mathématiques (M.G.P.).
GUINIER	T	Physique des solides.	GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
JOST	T	Physiologie comparée.	G. LUCAS	T	Géologie.
FORTET	T	Calcul des probabilités. et Physique Math.	ALLARD		Chimie Physique.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégr.	BERTHELLOT		Phys. Nucl. et Radioactivité.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.	BRICARD		Météorologie et Phys. de l'atmosphère.
MALAVARD	T	Aviation.	M ^{me} ALBE-FESSARD		Psycho-Physiol.
BRELOT	T	Calcul différentiel.	FRIEDEL		Physique des Solides.
NORMANT	T	Chimie organique.	M. JULIA		Étude des Molécules organiques complexes.
BÉNARD	T	Chimie minérale.	LENDER		Biol. Animale (S.P.C.N.) Orsay.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).	MAGAT		Physico-chimie des Rayons.
DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.	M ^{lle} QUINTIN		Electrochimie.
GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).	MONOT	T	Chimie du métabolisme.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.	BENOIT	T	Physiologie animale.
ULRICH	T	Physiologie végétale.	DE POSSEL	T	Analyse numérique.
			CHARLOT	T	Chimie analytique.
			HAISSINSKY	T	Radiochimie.

Secrétaire général..... C. MONIER

A MA MÈRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554021_0003

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

L'idée générale dont nous verrons les développements par la suite a son origine dans le rapprochement de deux remarques : la première concerne la fécondité de la notion de *stéroïde modifié* et l'importance pharmacologique que depuis quelques années ont pris les composés les plus divers dérivant des stéroïdes naturels; la seconde a trait à l'intérêt que devrait avoir l'étude des propriétés biologiques des *antipodes optiques* des stéroïdes hormonaux. Ces derniers ne sont éventuellement accessibles que par synthèse totale, ce qui limite considérablement les possibilités de leur obtention et explique le peu de renseignements que l'on possède sur leurs propriétés biologiques. Par contre, on peut concevoir, comme nous le verrons, à partir des matières premières naturelles, des transformations relativement simples qui aboutissent à des corps qui peuvent être considérés comme des *antipodes optiques modifiés* de certains stéroïdes. La préparation et l'étude de ces corps, pour lesquels nous proposons le nom de *stéroïdes inversés* constituent le sujet de notre travail.

Dans cette partie introductive, nous rappellerons d'abord brièvement quelques données concernant l'histoire et quelques-uns des développements les plus importants (dans la perspective particulière de nos préoccupations) de la *notion de stéroïde modifié*, nous rassemblerons ensuite quelques renseignements généraux portant sur la *comparaison des activités biologiques et pharmacologiques des inverses optiques*, nous justifierons enfin la *notion de stéroïde inversé* en précisant ses bases physiques, aussi bien que les conventions et les approximations qu'elle suppose.

A. — La notion de stéroïde modifié.

1) Exemples de modifications structurales et des transformations hormonales qu'elles entraînent.

La notion de stéroïde « modifié » est extrêmement large et nous nous bornerons ici à rappeler brièvement quelques-unes des modifications dont il sera directement question au cours de ce travail.

L'éthynylation des 17-céto stéroïdes doit être citée dès l'abord. On peut, en effet, faire remonter la notion de « stéroïde modifié » à la découverte de l'action progestative de la 17 α -éthynyl testostérone (1) qui, quoique structuralement très différente de la progestérone, est un puissant progestatif actif par voie buccale. Les 17 α -éthynyl œstrogènes sont plus actifs par voie buccale que les composés naturels dont ils dérivent (1).

L'addition d'un groupe méthyle dans diverses positions du squelette stéroïde a donné lieu à de nombreux travaux. Parmi les résultats intéressants citons, entre autres, les 2-méthyl, 6-méthyl, 17 α et 16-méthyl stéroïdes, qui constituent des classes de composés pharmacologiquement intéressants (2, 3, 4, 5).

L'élimination des méthyles angulaires 18 et 19 a fait également l'objet de nombreuses recherches. Un méthyle

angulaire en 10 n'est pas indispensable à l'activité androgène (1). Pour les hormones progestatives, l'absence de ce méthyle angulaire augmente même considérablement l'activité (7). La suppression du méthyle 18, moins étudiée il est vrai, ne paraît pas avoir d'incidences favorables (8).

Les modifications portant sur la *grandeur* de tous les cycles ont été étudiées également. La série des D-homo-androgènes s'est montrée aussi active que la série naturelle; il n'en est pas de même pour les œstrogènes (1). La D-homo-désoxycorticostérone est peu intéressante comparée à la désoxycorticostérone (9). La régression des cycles A et B fait disparaître l'activité androgène (10). Les acides C-nor bisdéhydrodoisynoliques sont dépourvus d'activité œstrogène (11).

Enfin l'introduction de *double liaisons* dans certaines positions du squelette stéroïde peut provoquer une exaltation des propriétés biologiques par rapport au composé dont ils dérivent (12).

Il va de soi que la combinaison de ces divers types de modifications peut donner lieu à la création de molécules actives : la 17 α -éthynyl 19-nor testostérone, par exemple, supprime l'ovulation chez la femme (13).

En résumé, on peut dire que les incidences biologiques des altérations par rapport aux modèles naturels sont presque toujours imprévisibles, se traduisant soit par un accroissement ou une disparition de l'activité, soit par l'apparition ou par la dissociation de plusieurs effets hormonaux.

2) La recherche d'actions antihormonales.

La recherche de stéroïdes modifiés possédant une activité antihormonale est une des idées directrices qui, depuis quelques temps, inspire un nombre croissant de travaux.

On connaît depuis longtemps des relations d'antagonisme entre diverses hormones. A l'origine, ces phénomènes ont été décrits par les physiologistes et concernent, par exemple, l'interruption de la gestation par les œstrogènes.

Cet antagonisme (*) entre la progestérone et l'œstradiol a été retrouvé au niveau de divers récepteurs, chez de très nombreuses espèces animales. Par la suite, il a été reconnu que la désoxycorticostérone s'oppose également à la kératinisation vaginale induite par les œstrogènes. Les hormones mâles peuvent, elles aussi, exercer une action semblable (14).

La progestérone peut s'opposer également à l'action minéralocorticoïde de la désoxycorticostérone en produisant une diurèse sodique, ainsi que l'ont prouvé les études de LANDAU et coll. (15) sur des addisoniens traités par la désoxycorticostérone et la cortisone. DRILL et RIEGEL (13) ont mesuré dans des tests spéciaux la faible activité antidésoxycorticostérone de la progestérone et de la testostérone.

(*) Cette notion d'antagonisme rapportée aux phénomènes précédents a pu être critiquée. En effet l'action hormonale de l'œstrogène par exemple n'est pas, à proprement parler, supprimée : la kératinisation vaginale est remplacée par une *mucification*, différente de l'absence de kératinisation.

Les œstrogènes et la progestérone peuvent également s'opposer (sur la crête du chapon) à l'action des androgènes (4).

Il semble que, jusqu'ici, ces phénomènes n'aient donné lieu à aucune étude concernant leur interprétation et leur mécanisme. Les brèves indications de WOOLEY (16) qui considère que l'antagonisme entre la progestérone ou les androgènes, et les œstrogènes s'insère dans le cadre général des phénomènes d'antimétabolisme, paraissent appeler des vérifications supplémentaires.

On peut raisonnablement supposer que l'antimétabolisme joue un rôle important lorsque l'antagoniste a une structure très voisine de l'hormone naturelle, par exemple antagonisme de l'œstradiol par l'œstriol (17). Quoiqu'il en soit, nous ne ferons pas ici une étude critique du terme antihormonal que nous employerons sans préjuger des tests utilisés, qui font intervenir des mécanismes variables selon que l'on effectue une administration locale (sur le récepteur) ou générale de l'antagoniste, et selon que l'on opère sur un animal entier, castré ou surrenalectomisé.

Du point de vue théorique aussi bien que thérapeutique on conçoit qu'il serait souhaitable de trouver des substances, elles-mêmes dépourvues d'activité hormonale, qui soient véritablement antihormonales, c'est-à-dire qui suppriment purement et simplement l'action d'une hormone donnée.

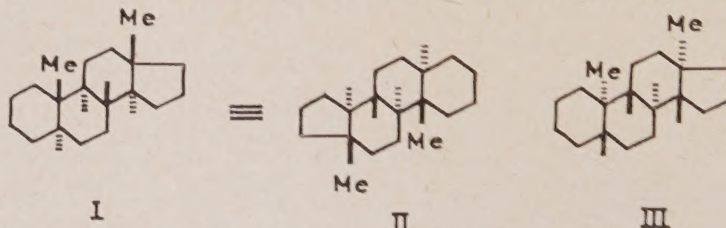
Une étude systématique et purement empirique de nombreux stéroïdes modifiés, dans des tests d'action antihormonale (mis au point à cette occasion), a montré qu'il est possible de trouver des corps dépourvus d'action hormonale notable et pouvant être anti-androgènes (18), anti-œstrogènes (19), anti-alдостérones (20, 13, 21), anti-progestatifs (22), anti-cortisones (23, 24). Ces études en sont encore à leur début, et il est actuellement impossible de prévoir des actions ou d'établir des relations entre la structure et ces nouvelles activités.

Il nous a paru intéressant d'envisager l'action antihormonale des antipodes optiques des stéroïdes hormonaux ou des corps qui peuvent être considérés, comme nous le verrons, comme des antipodes optiques modifiés. Cette hypothèse de travail nous semble en effet justifiée parce que l'on sait généralement des propriétés physiologiques comparées d'un certain nombre d'antipodes optiques.

B. — Isomérisation optique et action biologique.

1) Cas général des molécules biologiquement actives.

La différenciation pharmacologique entre isomères optiques semble un phénomène assez général; dans plusieurs séries il existe des actions antagonistes entre les antipodes.



FREUDENBERG (25), JENKINS et HARTUNG (26) ont donné une revue des activités de paires d'énantiomères; WOOLEY (16) a également traité du problème complexe des antimétabolites avec de rares références à l'isomérisation optique, mais BECKETT et CASY (27) ont récemment tenté d'expliquer les différences d'activités biologiques et les antagonismes entre antipodes, sur la base d'hypothèses ayant un certain caractère de généralité. Sans entrer dans le détail de leur mécanisme éventuel, on peut

citer quelques exemples de phénomènes d'antagonisme entre antipodes pour des actions pharmacologiques très variées:

Dans le domaine des hormones de croissance végétale (27) les antipodes les plus actifs des acides aryloxypropioniques ont la configuration absolue de la D-alanine. Les antipodes moins actifs inhibent et même pour certains cas suppriment, dans les mêmes tests, l'action du composé le plus actif.

L'isomère (+) de l'épinéphrine est un vaso-presseur environ 20 fois moins actif que son antipode, il est également environ 10 fois moins toxique et immunise temporairement contre la toxicité du (—) (26).

L'isomère dextrogyre de la synéphrine est 20 fois plus actif que son antipode comme vasoconstricteur, par contre le racémique est inactif. Cette absence d'activité a été attribuée à un antagonisme dû à l'isomère lévogyre (26). Dans la série des amino acides, la (—) leucine et le (—) tryptophane sont antagonisés par compétition avec leurs antipodes respectifs dans le test de croissance du bacille lactique (16).

2) Cas particuliers des stéroïdes.

Toutes les hormones stéroïdes naturellement secrétées par l'organisme et biologiquement actives possèdent le pouvoir rotatoire. Leurs antipodes ne sont accessibles que par dédoublement des racémiques que fournit la synthèse totale. On comprend qu'il n'existe que peu d'indications sur les activités comparées des énantiomères, sauf en série œstrogène où les antipodes ont en général des activités très différentes.

Les considérations précédentes nous amènent naturellement à l'idée de préparer et d'essayer, comme antagonistes, des antipodes optiques de stéroïdes modifiés que nous appellerons stéroïdes inversés.

C. — La notion de stéroïde inversé.

La structure particulière du noyau de l'androstane permet d'énoncer la proposition suivante: on peut considérer que le (5 α) androstane naturel lui-même est obtenu à partir de son antipode optique par un certain nombre de modifications excluant le retournement des centres d'asymétrie. Cette proposition, qui fournit la base théorique du travail qui suit, se justifie d'abord sur le plan formel des conventions de nomenclatures; nous verrons par la suite qu'elle peut également se justifier par des données expérimentales.

1^o Le (5 α) androstane naturel possède la formule (I), son antipode optique la formule (III). Si l'on tient compte des remarques de HOREAU, JACQUES, MATHIEU et PETIT (28) et si l'on accepte une définition relative des signes α

et β (*), l'antipode optique (III) sera appelé *enantio* (ent) (5 α) androstane [ou suivant une suggestion de Reichstein

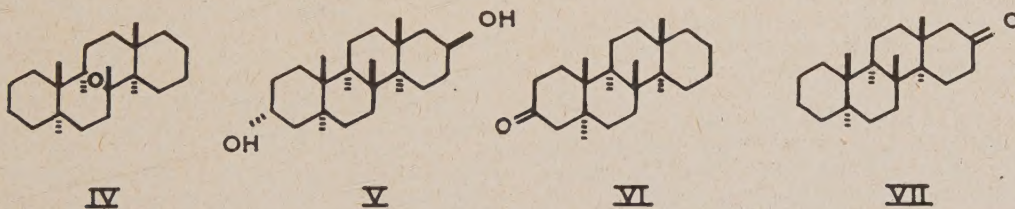
(*) Rappelons que jusqu'à ces auteurs, β voulait dire en avant du plan moyen de la molécule écrit comme dans (I), α en arrière. HOREAU et coll., ont fait remarquer que pour pouvoir nommer les antipodes optiques ou les racémiques il convenait de modifier cette convention et d'admettre que β signifiait en *cis*, α en *trans* par rapport au méthyle pilote en 10 ou à un substituant de même configuration.

l'(5 α)androstane (29)]. La formule (I), par une rotation de 180° dans le plan, est identique à la formule (II). Celle-ci peut être alors nommée en prenant comme référence l'ent (5 α)androstane (III) : c'est l'ent 5,14 α -diméthyl 18,19, A-trinor D-homo (5 α)androstane. Autrement dit, il suffit, pour passer du (5 α)androstane à son antipode, de six modifications dont aucune n'est une inversion : contraction du cycle A, extension du cycle D, suppression des méthyles 18 et 19, addition de méthyles en 5 et 14.

2° Il existe une façon plus intuitive d'aboutir aux mêmes idées directrices.

La molécule du 18,19-bisnor D-homo (5 α) androstane (IV) comporte un centre de symétrie situé entre les carbones 8 et 9. Elle est donc dépourvue d'activité optique, car à chaque carbone asymétrique correspond un carbone asymétrique de configuration opposée.

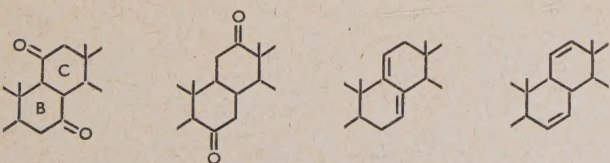
Il en est de même lorsque les asymétries apportées par de nouveaux substituants sur des carbones homologues se compensent [3 α ,17 β -dihydroxy 18,19-bisnor D-homo (5 α)androstane (V)]. Par contre, le 3-oxo 18,19-bisnor D-homo (5 α)androstane (VI) possède un pouvoir rotatoire et le 17-oxo 18,19-bisnor D-homo (5 α)androstane (VII) est son *inverse optique*. Autrement dit, le 3-oxo 18,19-bisnor D-homo (5 α)androstane peut être également considéré comme ent 17-oxo, 18-19-bisnor D-homo (5 α) androstane. Il est ici apparent que le seul transfert d'une fonction de 3 à 17 peut permettre le passage d'une série à la série antipode.



Ces remarques suggèrent un moyen simple de préparation d'*antipodes modifiés* (inversés) de stéroïdes naturels : placer les *groupements fonctionnels* à des *positions symétriques* (par rapport au point situé entre les carbones 8 et 9) de celles qui étaient les leurs initialement.

Cette transformation, qui apparaît immédiate lorsque les noyaux terminaux sont de même grandeur [D-homo-(5 α)androstane, A-nor-(5 α)androstane], est plus approximative pour le (5 α)androstane, par suite des difficultés qu'il y a à faire correspondre un cycle hexagonal avec un cycle pentagonal. Nous avons cependant cherché quelques renseignements sur la pseudo symétrie dans une telle molécule par rapport au point situé entre C₈ et C₉, en examinant les *pouvoirs rotatoires* des dérivés de l'androstane.

KLYNE (30) a généralisé les observations de BARTON concernant les rotations moléculaires à des composés éventuellement non stéroïdes, en montrant que des structures partielles opposées comme configurations (énantiomères) ont des incréments de signe opposé.



Il a en particulier comparé les noyaux C et B faisant apparaître pour les positions 6 et 7 des configurations opposées à celles de 12 et 11.

Dans le cas qui nous intéresse, on peut admettre que les positions 6 et 7 sont énantiomères ou « inverses » respectivement des positions 12 et 11.

En ce qui concerne les cétones en 6 et 12 d'une part, et 7 à 11 d'autre part, les données connues font apparaître que les incréments attribuables à chacune de ces fonctions sont, pour chaque couple, de signes opposés. Il en est de même entre doubles liaisons 9 (11) et 7 (8) d'une part, 11 (12) et 6 (7) d'autre part. On peut étendre ces observations aux hydroxyles ou aux acétates dans les positions 7 et 11 d'une part et 6 et 12 d'autre part, en notant qu'il convient alors de comparer deux à deux les substituants α et β (symétriques par rapport au centre de la liaison 8-9). Toutefois en ce qui concerne les positions 6 α et 12 β , les relations d'énantiomérisme ne sont plus apparentes.

Si l'on veut, dans l'esprit des considérations qui précèdent, comparer les noyaux A et D du (5 α)androstane, l'examen des modèles montre que les différences entre les deux cycles sont telles qu'en dehors des positions 4 et 17 d'une part et 1 et 15 d'autre part, toute conclusion est impossible.

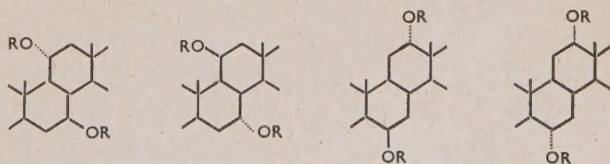
Toutes les contributions à la rotation moléculaire sont déduites de mesures faites pour la raie D du sodium. Il est évidemment plus rigoureux de comparer des mesures faites dans un grand domaine de longueurs d'onde. Les courbes de *dispersions rotatoires* ont été données par DJERASSI (31) pour de nombreux composés cétoniques. Ces courbes sont approximativement symétriques si les

fonctions cétones sont dans les couples de positions 7 et 11, 6 et 12, 3 et 16, 4 et 17.

Toutes les considérations qui précèdent indiquent assez l'orientation de notre travail et justifient le nom de « stéroïdes inversés » que nous proposons pour la classe des composés dont la préparation sera maintenant envisagée.

Il est bien évident que *toutes* les modifications nécessaires pour passer d'un dérivé du (5 α)androstane à son antipode ne sont pas d'une facilité égale. Nous nous intéressons dans l'immédiat aux transformations les plus faciles qui nous permettront d'aboutir à des composés dont la parenté avec l'antipode modèle reste très approchée.

Nous avons évité toutes les transformations portant sur les méthyles angulaires ou la taille des noyaux terminaux. Nous avons simplement effectué l'échange des fonctions entre les positions 3 et 17 d'une part, 7 et 11 d'autre part. La discussion précédente inciterait à prendre la position 4 comme « inversée » de la position 17, et 16 comme



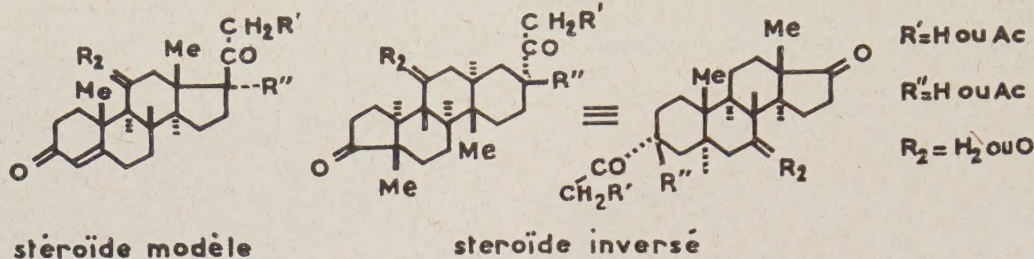
« inversée » de la position 3, mais la réalisation de tels modèles compliquerait beaucoup les synthèses.

Nous nous sommes fixé comme but de préparer, entre

autres, les produits répondant à la formule générale ci-dessous, modèles inversés de certains stéroïdes biologiquement très actifs.

cément aux composés desquels *a priori* nous attendions le plus.

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie orga-



L'expérience acquise, tant dans la préparation de ces composés, que par les indications d'actions biologiques, pourra être appliquée ultérieurement à la synthèse des stéroïdes inversés plus proches des antipodes des stéroïdes naturels. En prenant en considération les méthodes générales qui ont permis d'aboutir aux composés projetés nous diviserons notre travail de la manière suivante :

- Chapitre II : Introduction en 3 d'une chaîne éthyneyle.
- Chapitre III : Introduction en 3 d'une chaîne acétyle ou hydroxyacétyle.
- Chapitre IV : Introduction en 3 d'une chaîne dihydroxy-acétonique.
- Chapitre V : Introduction en 3 des chaînes carbonées précédentes avec présence simultanée d'une fonction cétone en 7.

Enfin dans un sixième et dernier chapitre nous rassemblons les résultats biologiques d'ores et déjà obtenus avec les produits préparés pour cette thèse. Nous y verrons que certains de ceux-ci présentent d'intéressantes activités anti-androgènes, anti-désoxycorticostérone et anti-estrogènes, bien que ces actions n'appartiennent pas for-

mique des Hormones du Collège de France dirigé par M. le Professeur A. HOREAU à qui j'exprime toute ma respectueuse reconnaissance.

Il a été effectué sous la direction de M. J. JACQUES à qui je dois ma formation de chercheur, que je remercie pour l'intérêt constant qu'il m'a témoigné, et pour les discussions amicales qui ont orienté mes recherches. Je remercie également M. le Professeur MENTZER de l'intérêt avec lequel il a suivi mes recherches.

Ma reconnaissance s'adresse à tous mes camarades de laboratoire, en particulier à M^{lles} MARQUET et DVOLOITZKY et M^{me} WEIDMANN qui ont contribué à mettre au point sur des produits plus simples les méthodes que j'ai utilisées pour préparer une cortisone « inversée ». M^{lle} TCHOUBAR au cours de discussions concernant certains mécanismes m'a fait bénéficier de son savoir et de son expérience, M. CADIOR à propos de la chimie des composés acétyléniques m'a également donné de précieux conseils.

Je remercie M. le Professeur R. COURRIER, Secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences et ses collaborateurs du Collège de France : MM. CHÉDID, ALLOITEAU, M^{me} R. COLONGE, ainsi que M. le Professeur PINCUS, directeur de la « Worcester Foundation » pour les renseignements et essais biologiques qui m'ont été d'une aide précieuse dans le cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) L. FIESER et M. FIESER, *Natural Products related to Phenanthrene*, Reinhold N.-Y., 1949.
- (2) J. A. HOGG, F. H. LINCOLN, R. W. JACKSON et W. P. SCHNEIDER, *J. am. chem. Soc.*, 1955, **77**, 6401.
- (3) G. B. SPIRO, J. L. THOMPSON, B. L. MAGERLEIN, A. R. HANZE, H. C. MURRAY, O. K. SEBİK et J. A. HOGG, *J. am. chem. Soc.*, 1956, **78**, 6213.
- (4) R. I. DORFMAN et R. A. SHIPLEY, *Androgens*, Wiley, N.-Y., 1956.
- (5) D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATES et N. L. WENDLER, *J. am. chem. Soc.*, 1958, **80**, 4435.
- (6) A. J. BIRCH, *Ann. Report*, 1951, 210.
- (7) C. DJERASSI, L. MIRAMONTES et C. ROSENKRANTZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4440.
- (8) G. STORK, H. N. KHASTGIR et A. J. SOLO, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 6407.
- (9) R. M. DODSON, P. B. SOLLMAN et B. RIEGEL, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 5132.
- (10) T. RULL et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1958, 1573.
- (11) J. R. BILLETER et K. MIESCHER, *Helv. chim. Acta*, 1946, **29**, 859.
- (12) D. GOULD, E. I. SHAPIRO, H. L. HERZOG, M. J. GENTLES, E. B. HERSHBERG, W. CHARNEY, M. GILMORE, S. TOLKSDORFF, M. EISLER, P. L. PORTMAN et M. PECHET, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 502.
- (13) V. A. DRILL et B. RIEGEL, *Recent Progress in Hormone Research*, 1958, **14**, 29.
- (14) R. COURRIER, *Vitamines et Hormones*, 1951, **8**, 179.
- (15) R. L. LANDAU, D. M. BERGENSTAL, K. LUGIBIHL et M. E. KASCHT, *J. clin. Endocrinol and Metabolism*, 1955, **15**, 1194.
- (16) D. W. WOOLEY, *A study of Antimetabolites*, John Wiley, N.-Y., 1952.
- (17) F. L. HISAW, J. T. V. VELARDO et C. M. GOOLSBY, *J. clin. Endocrinol. and Metabolism*, 1954, **14**, 1134.
- (18) R. M. DODSON et R. C. TWEIT, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 1224.
- (19) R. O. CLINTON, R. C. CHRISTIANSEN, H. C. NEUMANN et S. C. LASKOWSKI, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 3389.
- (20) N. L. MCNIVEN, *Brevet U.S.*, 2840573; *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 20265.
- (21) L. N. NYSTED, *Brevet U.S.*, 2846432; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 3288.
- (22) O. CLINTON, *Brevet U.S.*, 2860158; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 7250.
- (23) R. M. DODSON et R. C. TWEIT, *Brevet U.S.*, 2857535; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 3302.
- (24) W. J. ADAMS, B. G. CROSS, A. DAVID, F. HARTLEY, D. PASTEL, V. PETROW et I. A. STUART-WEBB, *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1953, **5**, 861.
- (25) K. FREUDENBERG, *Stereochemie*, F. DEUTICKE, Leipzig, 1932.
- (26) G. L. JENKINS et W. H. HARTUNG, *The Chemistry of Organic Medicinal Products*, J. WILEY, N.-Y., 3^e édition.
- (27) A. H. BECKETT et A. F. CASY, *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1955, **7**, 433.
- (28) A. HOREAU, J. JACQUES, J.-P. MATHIEU et A. PETIT, *Bull. Soc. chim.*, 1955, 1304.
- (29) A. LARDON, O. SCHINDLER et T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta.*, 1957, **40**, 666.
- (30) W. KLYNE dans E. A. BRAUDE et F. C. NACHOD, *Determination of organic structures by Physical Methods*, N.-Y., 1955.
- (31) C. DJERASSI, *Bull. Soc. chim.*, 1957, 741.

CHAPITRE II

ANDROGÈNES « INVERSÉS » : DÉRIVÉS DE L'ANDROSTANE ÉTHYNYLÉS EN 3

Alors que la 17-éthyl testostérone possède une activité androgène appréciable, les vinyl et éthylnyl testostérone en sont presque dépourvus. Par contre ces derniers présentent une action progestative qui devient très importante pour les composés correspondants de la série 19 nor. D'autre part les substituants éthyle, vinyle ou éthylnyl en 17 ont été souvent introduits sur des androgènes modifiés en vue de préparer des anabolisants ou des dérivés de l'androstane pharmacologiquement intéressants.

Sur la base des hypothèses énoncées précédemment nous avons choisi de préparer les analogues « inversés » de quelques-uns de ces corps en plaçant en position 3 un groupement éthylnyl, vinyle ou éthyle. Les méthodes que nous utilisons pour introduire de telles chaînes carbonées impliquent la présence d'un carbonyle en position 3, la position 17 étant occupée soit par un hydroxyle, soit par un carbonyle masqué par cétalisation.

A. — Introduction d'une chaîne carbonée en 3 par éthynylation.

La réaction d'éthynylation a été très étudiée en position 17 par Ruzicka et l'école suisse (1) et par Stavelly (2) en vue de préparer, à partir des androgènes, des dérivés du prégnane.

Au moment où notre travail a été entrepris on ne connaissait rien sur l'éthynylation pour les autres positions des stéroïdes (*). Nous avons effectué cette réaction sur le 3-oxo 17 β -hydroxy (5 α)androstane (X a) et sur le 3-oxo 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (III). Ce dernier corps a été préparé à partir de l'isoandrostérone (I). Celle-ci, traitée selon les conditions classiques dans le benzène par le glycol en présence d'acide *p*-toluène sulfonique, est transformée en cétal (II) qui est oxydé par le complexe acide chromique-pyridine en 3-oxo 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (III).

Nous avons utilisé deux techniques d'éthynylation faisant toutes les deux appel à l'acétylène gazeux, mais différant par l'agent basique employé.

a) Dans la première méthode (4), le stéroïde est éthylnylé dans la diméthylformamide, en présence de potasse pulvérisée anhydre.

Le 3-oxo 17 β -hydroxy (5 α)androstane (X a) donne de mauvais rendements : il se fait pendant la réaction un précipité gênant, sans doute un dérivé potassique de l'hydroxyle libre. Si cet hydroxyle est temporairement bloqué sous forme d'un dérivé tétrahydropyranyloxy (X b), le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XI a) peut être obtenu avec un rendement global de 64 %. Le dioxolane (III) donne un rendement du même ordre en 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV a).

(*) Récemment MILAS et PRIESING (3) ont préparé un homologue supérieur de la vitamine D avec comme intermédiaire le 3-éthynyl-cholestanol (sans préciser la stéréochimie) résultant de l'action de l'acétylure de lithium sur la cholestanone.

b) La méthode classique de STAVELY (2) (le solvant utilisé étant un mélange benzène-éther, et l'agent basique le tertioamylate de potassium) appliquée directement au 3-oxo 17 β -hydroxy (5 α)androstane (X a) élève le rendement à 80 %; le rendement est un peu inférieur avec le 3-oxo 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (III). C'est ce procédé que nous avons généralement adopté. Au cours de ces éthynylations il nous a été impossible d'isoler le deuxième éthylnylcarbinol isomère.

Nous avons préparé de nombreux dérivés en partant des deux acétyléniques précédents.

L'acétylénique (XI a) est oxydé en 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (VIII), identique au produit obtenu par décomposition du 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV a).

Dans toutes les décompositions des dioxolanes en 17 nous utilisons un procédé standard très doux qui consiste à chauffer à reflux une demi-heure le cétal dans l'acétone aqueuse avec un peu d'acide paratoluène sulfonique.

Le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XI a) est acétylé presque quantitativement en 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XI b) par chauffage à 60° 2 h dans le mélange anhydride acétique-pyridine.

L'estérification de l'hydroxyle en 3 nécessite un chauffage prolongé et une température plus élevée : les rendements sont alors supérieurs à 80 %. Le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XI a) est transformé en diacétate (XI c). Les 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV b) et 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane (VIII b) ont été préparés par cette méthode. Cette acétylation conserve la configuration en 3, car la saponification de l'acétate (XI c) redonne quantitativement l'alcool (XI a).

B. — Hydrogénation de la triple liaison.

La chaîne acétylénique est transformée facilement, selon les conditions opératoires, en chaîne vinyle ou éthyle.

Pour fixer une molécule d'hydrogène et s'arrêter au stade de l'éthylénique, il suffit d'opérer avec la pyridine comme solvant et le palladium à 5 % sur carbonate de calcium comme catalyseur. Par hydrogénation dans le dioxanne en présence de palladium à 5 % sur carbone on fixe très rapidement deux molécules d'hydrogène.

Nous avons ainsi préparé les 3 α -vinyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (IX a) et 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (VII a).

L'hydrolyse de ce dernier fournit le 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (V a).

L'hydrogénation complète des acétyléniques nous a donné les 3 α -éthyl 3 β -hydroxy stéroïdes avec en 17 une fonction alcool (XII), cétone (XV) ou dioxolane (XIII).

La fixation d'une molécule d'hydrogène sur la chaîne acétylénique est beaucoup plus lente lorsque l'hydroxyle tertiaire a été acétylé. Nous avons synthétisé trois acétates allyliques : le 3 α -vinyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane (V b), 3 α -vinyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (VII b) et le 3 α -vinyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α)androstane (IX c).

Ces acétates allyliques, qui sont obtenus dans d'excellentes conditions à partir des carbinols acétyléniques par acétylation et hydrogénation, ne peuvent être préparés directement par acétylation des alcools allyliques.

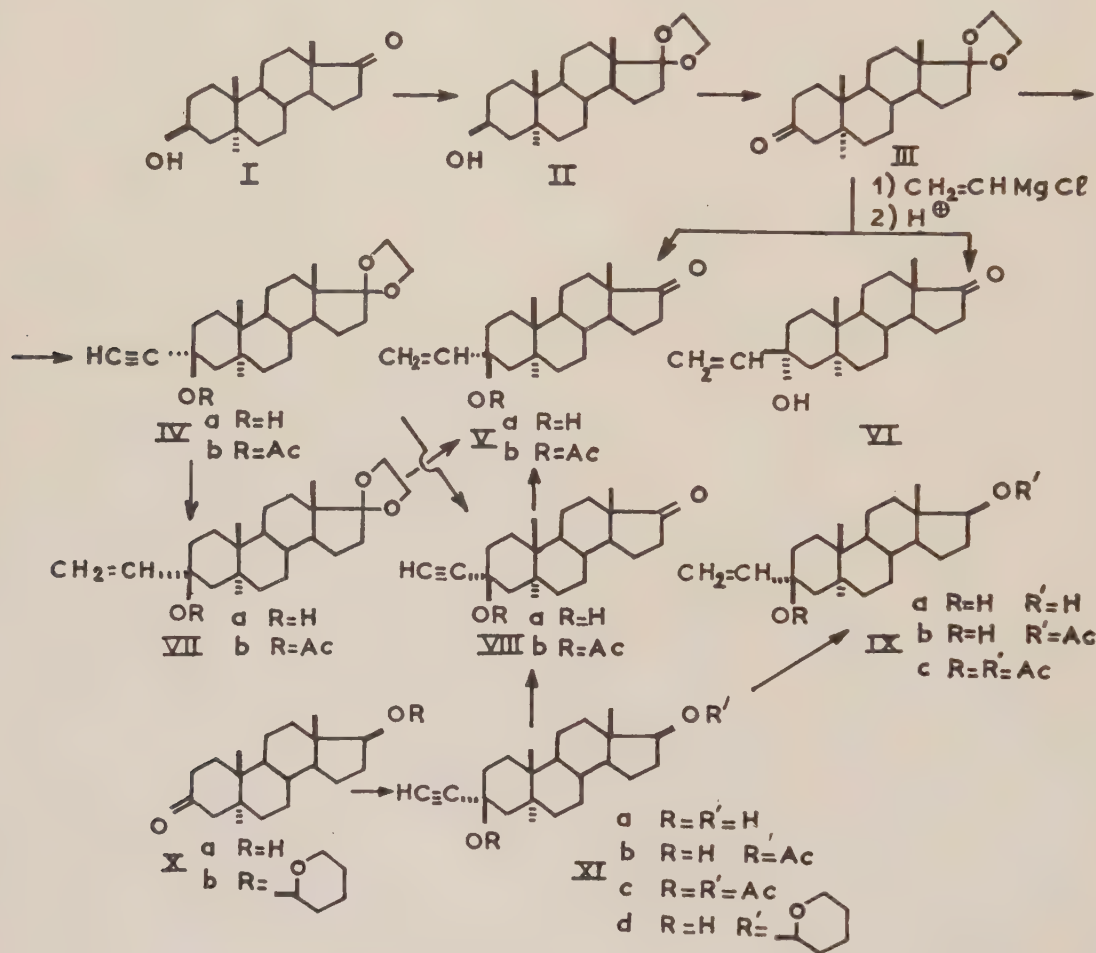
C. — Action des organo magnésiens sur une fonction cétone en 3.

La réaction des organo magnésiens, plus précisément des halogénures de méthylmagnésium, a été relativement bien étudiée en position 3.

Dans la série du cholestane, BARTON (5) a isolé les deux isomères résultants de l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cholestanone. La réaction est menée dans l'éther, avec un reflux de 2 heures. Les 3 α -hydroxy 3 β -méthyl et 3 β -hydroxy 3 α -méthyl (5 α)cholestanes se forment en quantité à peu près égales. BETON (6) retrouve les mêmes résultats.

3-oxo 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (III) (chauffage à 50°, 2 h). Par recristallisation du produit brut on isole 11 % de 3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy(5 α) androstane (XIII), F = 181-185°, identique au produit préparé par réduction du composé acétylénique (IV a). La chromatographie sur alumine permet d'identifier, dans l'ordre, des traces du composé F = 185°, une quantité importante d'un complexe entre les 2 isomères F = 115-117° et 14 % de l'isomère (XIV) F = 124-127°. Après réunion de toutes les fractions impures, hydrolyse et chromatographie, on sépare dans l'ordre, 5 % de 3 β -hydroxy 3 α -éthyl 17-oxo(5 α)androstane (XV), déjà obtenu par l'intermédiaire de l'hydrogénation des carbinols acétyléniques, et 10 % de son isomère (XVI).

TABLEAU I



BOLT (7) a fait réagir de nombreux organomagnésiens sur la cholestanone en chauffant 4 heures à reflux, puis après avoir chassé l'éther en chauffant encore 4 heures à 100°. Il indique un rendement de 70 % en 3 β -méthyl 3 α -hydroxy (5 α) cholestane. Dans la série de l'androstane, RUZICKA (8) a fait réagir l'iodure de méthyl magnésium sur le 3-oxo-(5 α)androstane avec reflux d'une heure. Il sépare par chromatographie sur alumine 37 % de corps initial, puis, dans l'ordre, l'alcool 3 α et l'alcool 3 β , dans le rapport 2/3. De ces données de la littérature il ressort que la réaction ne présente pas de stéréosélectivité marquée.

En vue de faire des comparaisons avec le produit d'hydrogénation des carbinols acétyléniques nous avons fait réagir le magnésien du bromure d'éthyle sur le

En résumé, il nous a été possible d'isoler à l'état pur sous forme soit de 17-cétone, soit de 17-dioxolane, 16 % du composé ayant en 3 la même configuration que les produits d'éthynylation, et 24 % du produit isomère.

Nous avons aussi fait réagir le magnésien du chlorure de vinyle en solution dans le tétrahydrofurane, dans les conditions préconisées par NORMANT (9), sur le 3-oxo 17-éthylènedioxy(5 α)androstane (III). Après traitement et hydrolyse du groupement dioxolane, il est possible de cristalliser directement 38 % de 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-oxo(5 α)androstane (V a) identique au produit préparé par semihydrogénation des carbinols acétyléniques. Une chromatographie sur alumine des eaux-mères permet encore de séparer 8 % du même alcool (V a) et 7 % de

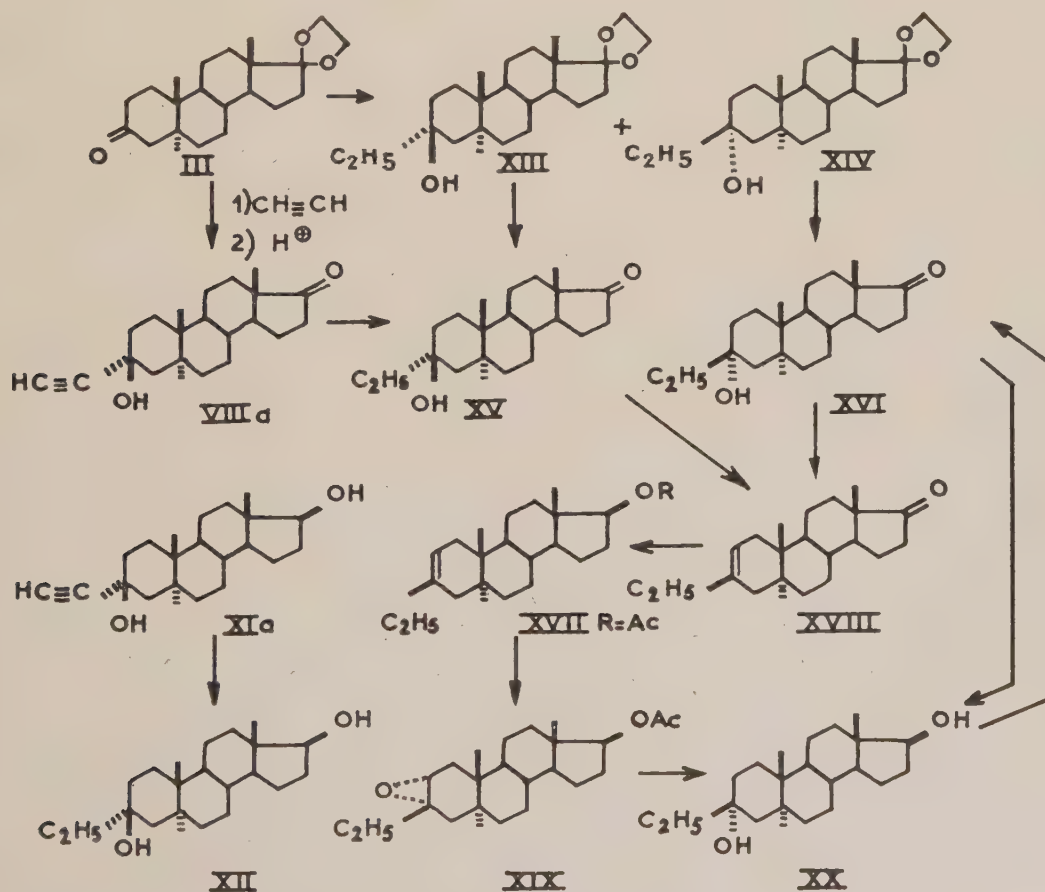
son isomère (VI). Les fractions intermédiaires sont constituées par des mélanges. Nous assignons à la chaîne vinyloxy ou éthyle la configuration α lorsque l'isomère est identique au produit synthétisé à partir des acétyléniques. Nous allons maintenant justifier ces structures.

D. — Détermination de la structure des corps possédant un hydroxyle tertiaire en 3

La détermination de la position de l'hydroxyle des corps précédents pouvait s'appuyer sur une série de considérations indirectes, basées sur l'ordre d'élution chromatographique sur alumine, les spectres infra-rouges et sur les rotations moléculaires. Ces données variées, ainsi que nous le verrons, n'ont pu nous conduire à aucune certitude : elles sont ou peu significatives ou contradictoires. Nous avons eu enfin recours à une preuve chimique que nous considérons comme inattaquable. Nous exposerons d'abord ces résultats décisifs avant de discuter les autres expériences ou données que nous avons également envisagées.

Nous avons effectué une suite d'opérations semblables sur les produits qui nous intéressent. Les 3-éthyl 3-hydroxy 17-oxo(5 α)androstane (soit à l'état pur, soit en mélanges) fournissent, déshydratés en présence d'acide perchlorique, le 3-éthyl 17-oxo(5 α)androsta-2-ène (XVIII). Celui-ci est réduit en 3-éthyl 17 β -hydroxy(5 α)androsta-2-ène, puis acétylé et transformé, au moyen de l'acide perbenzoïque dans l'éther, en 3 β -éthyl 2 α ,3 α -oxydo 17 β -acétoxy(5 α)androstane (XIX). Nous admettons que la position de la double liaison dans le corps (XVIII) est bien en 2,3 : il est connu en effet, que c'est la règle dans le cas où il y a élimination de l'hydroxyle en 3 (en série 5 α). Si, par invraisemblable, elle se trouvait en 3,4, le raisonnement qui suit n'aurait pas lieu d'être modifié. La forte contribution à la rotation moléculaire de la double liaison ($\Delta = +188^\circ$) exclut une position extracyclique. Nous admettons également que l'époxyde obtenu à partir du corps précédent est orienté en α . Il est en effet admis, s'il n'y a pas d'hydroxyle dans le noyau A (11), que l'attaque de la double liaison 2-3 se fait « par derrière » à cause de l'empêchement introduit par le méthyle 19. Mais s'il en était autrement, le raisonnement qui suit ne

TABLEAU II



BARTON (5), dans son travail déjà cité sur l'addition de l'iodure de méthylmagnésium sur la cholestanone, a démontré de la façon suivante la stéréochimie des produits obtenus : le 3-méthyl(5 α)cholesta-2-ène traité par l'acide monoperphthalique est transformé en époxyde-2 α , 3 α . Cet époxyde, conformément aux données classiques (10), est ouvert par traitement par l'hydruure de lithium et d'aluminium en 3 β -méthyl 3 α -hydroxy(5 α)cholestane (hydroxyle axial).

serait également pas modifié. Quoi qu'il en soit, l'ouverture de l'époxyde (XIX) fournit avec un rendement supérieur à 70 % un des carbinols (XX) que nous avons obtenu par action du magnésien du bromure d'éthyle sur la cétone en 3. Ceci prouve, puisque nous retrouvons un éthylcarbinol dont on est sûr que l'OH est en 3, que celui-ci est axial donc α . Ce carbinol n'est pas celui qui est relié à la série acétylénique : on peut donc conclure de cette expérience que le produit obtenu d'une façon hautement

stéréospécifique par éthynylation des cétones en 3 possède une configuration dans laquelle l'OH est 3 β .

Ce résultat étant acquis, nous envisagerons brièvement quelques autres données concernant la présente discussion.

1° Les spectres infrarouges des 3-éthyl 3-hydroxy 17-oxo(5 α) androstane isomères, en solution dans S_2C ont été étudiés par MM. HENRY et WEINMAN que nous remercions vivement. Il n'y a pas de différences dans la région 3 600 cm^{-1} pour les fréquences ou l'intensité intégrée des bandes d'absorption de l'hydroxyle, contrairement à ce que l'on observe pour les OH secondaires axiaux et équatoriaux (20) (prisme en fluorure de lithium).

La bande dans la région 1 000 cm^{-1} , qui a été utilisée par BARTON (6) pour distinguer les hydroxyles axiaux des hydroxyles équatoriaux, est difficilement repérable dans nos spectres.

Toutefois les isomères 3-vinyl 3-hydroxy 17-oxo(5 α) androstane ne possèdent qu'une bande importante en dessous de 1 000 cm^{-1} (pastille de K Br) : (V a) (hydroxyle 3 β équatorial) à 938 cm^{-1} et (VI) (hydroxyle 3 α axial) à 915 cm^{-1} . Le signe du déplacement correspond à ce qu'on observe en passant d'un hydroxyle équatorial à un hydroxyle axial.

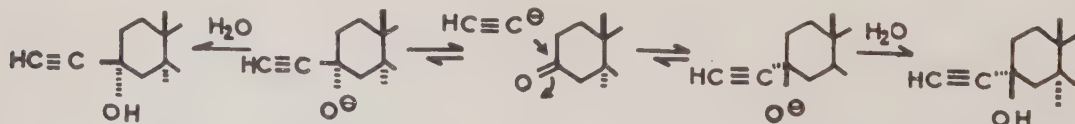
2° On sait que la différence de contribution à la rotation moléculaire entre un OH 3 β (— 2) et un OH 3 α (+ 5) est faible. Il en est de même, à un degré moindre entre l'acétate 3 β (— 31) et l'acétate 3 α (+ 22). Pour les comparaisons nous intéressant on ignore l'influence sur les valeurs précédentes de l'introduction des chaînes carbonées en 3, ce qui nous interdit de comparer entre elles les séries OH α et OH β . D'ailleurs, les quelques pouvoirs rotatoires d'isomères dont nous disposons sont presque identiques.

TABLEAU III

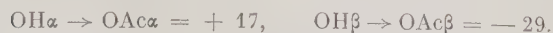
Influence sur la rotation moléculaire de l'acétylation d'un hydroxyle en 3.

position 3	position 17	[M]		$\Delta M[OH \rightarrow OAc]$
		R = H	R = Ac	
—	—	—	—	—
$\diagup C \equiv CH$	OAc α , H β	+ 45	+ 36	— 9
$\diagdown OR$	= O	+ 263	+ 256	— 7
	dioxolane	— 21	— 30	— 9
$\diagup CH = CH_2$	= O	+ 291	+ 294	+ 3
$\diagdown OR$	dioxolane	— 14	— 12	+ 2

Nous avons essayé de comparer, pour un corps donné,



les changements de rotation moléculaire dus à l'acétylation de l'hydroxyle. D'après les données connues on peut prévoir, en série 5 α , qu'une telle transformation entraîne les différences de rotation moléculaire suivantes :



Nous avons relevé les rotations moléculaires des composés dérivant des acétyléniques et possédant la même configuration de l'OH en 3 (tableau III).

On voit que les variations de rotations moléculaires sont trop faibles pour qu'il soit possible de conclure.

3° On admet généralement comme une règle (12) que, sur alumine, un dérivé d'un (5 α) stéroïde possédant un hydroxyle équatorial 3 β est plus retenu que son isomère 3 α . Si l'on se réfère aux configurations que nous considérons comme démontrées, il apparaît, dans les deux couples que nous avons examinés, que le dérivé possédant un hydroxyle 3 β est élué en tête de chromatographie. Nous ne pouvons que noter cette anomalie, sans pouvoir en fournir une explication.

4° Les acétates des 3-éthyl 3-hydroxy 17-oxo(5 α) androstanes isomères ont été préparés. Il y a une très grande différence entre les vitesses de saponification de ceux-ci. Par exemple, dans les conditions employées, après 15 heures 82 % de l'acétate de (XV) est saponifié contre 23 % pour (XVI). Ces résultats sont en accord avec la configuration équatoriale de l'hydroxyle proposée pour (XV).

5° La grande stéréosélectivité de la réaction d'éthynylation en position 3, comparée aux résultats obtenus avec les organomagnésiens nous amène à discuter le mécanisme de l'éthynylation dans ce cas particulier.

La réaction d'éthynylation, très étudiée du point de vue préparatif, l'est beaucoup moins quant à son mécanisme et à sa stéréochimie. On admet généralement que la réaction procède par attaque nucléophile de l'ion acétylure (4) sur le carbonyle et non sur l'énol (13).

Il est aussi prouvé que cette réaction est une réaction d'équilibre entre la cétone et le carbinol acétylénique (4).

Nous pouvons faire certaines comparaisons entre les attaques nucléophiles de la fonction cétone en 3 par l'ion acétylure et par l'ion hydrure (borohydrure ou hydrures mixtes). Dans ce dernier cas DAUBEN (14) et WHEELER (15) ont montré que l'empêchement stérique au voisinage du carbonyle 3 est nul, le réactif arrivant aussi bien du côté pseudo axial α que du côté pseudo équatorial β (cette dernière attaque étant favorisée si la taille du réactif augmente, mettant ainsi l'oxygène axial ou α). Dans un deuxième temps il y a transfert du groupement complexe sur l'oxygène, avec réarrangement de celui-ci dans la position équatoriale.

En supposant que la réaction d'éthynylation soit de contrôle cinétique dans le cas qui nous occupe, on devrait obtenir, sur la base des considérations précédentes, un mélange des deux isomères de même que dans la réaction des organomagnésiens. En fait nous observons une stéréosélectivité marquée, qu'il est difficile d'expliquer par un simple empêchement stérique dû au méthyle angulaire en 10 (*). Dans notre cas, nous pensons qu'il y a un contrôle thermodynamique qui conduit au produit ayant l'hydroxyle équatorial [comme dans les réductions de cétones par les métaux alcalins (17) (**)]. On peut se représenter la réaction par le schéma suivant, l'équilibre contribuant à favoriser la formation du produit final le plus stable :

Nos résultats tendraient à prouver que l'oxygène associé au complexe est plus encombrant que la chaîne acétylénique. Nous comptons entreprendre ultérieurement des expériences d'équilibration pour confirmer la validité de ces hypothèses.

(*) Lorsque la fonction cétone est en position 17 d'un stéroïde ou 17 α d'un D-homo stéroïde (16) il ne se fait qu'un isomère.

(**) HENNION (18) dans le cas de la *t*-butyl-4 cyclohexanone a montré qu'il y avait contrôle cinétique, mais en opérant dans des conditions différentes, à basse température dans l'ammoniac liquide avec l'acétylure de sodium.

PARTIE EXPÉRIMENTALE (*)

3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (II) :

16 g d'isoandrostérone (I), 8 cm³ de glycol, 0,2 g d'acide paratoluène sulfonique et 160 cm³ de benzène sont chauffés pendant 15-18 h avec distillation azéotropique et retour du benzène dans l'appareil, après passage sur sulfate de sodium anhydre.

On reprend par 40 cm³ de solution de bicarbonate à 5 % et 40 cm³ d'eau et agite jusqu'à précipitation complète de l'hydrate du corps cherché. Celui-ci est essoré tel quel, lavé à l'eau et séché à l'étuve jusqu'à poids constant : 14,6 g F = 149-151°. Le filtrat hétérogène (benzène + eau bicarbonatée) est distillé de façon à éliminer le benzène, le résidu cristallin est essoré, lavé à l'eau, et recristallisé dans 25 cm³ de méthoxy-éthanol et 5 cm³ d'eau. On récolte à nouveau un jet de 1,65 g (séché). F = 152-153°. Rdt = 88 %. Pour analyse F = 152-154 [α] = -18° ± 3.

Analyse C₂₁H₃₄O₃ = 334,5 : Calc. % : C 75,4 H 10,25
Tr. : 75,2 10,05

3-oxo 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (III).

A une suspension de complexe acide chromique-pyridine (4 g de CrO₃ dans 40 cm³ de pyridine) on ajoute à la température ambiante 4 g de 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy(5 α) androstane (II) en solution dans 40 cm³ de pyridine. Après une nuit de repos la suspension brune est reprise par 20 cm³ d'isopropanol et additionnée de 3 g de célite. Après filtration et rinçage du précipité resté sur filtre avec 50 cm³ de dioxanne chaud (jusqu'à ce que celui-ci filtre incolore), le filtrat est précipité par un grand excès d'eau. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, puis est dissous à chaud dans le benzène et filtré. Rdt = 3,2 g (80 %) F = 195-196°. Pour analyse on cristallise dans 10 fois son poids de méthoxyéthanol F = 195-196° [α] = -3° ± 2 (C = 1,25).

Analyse C₂₁H₃₂O₃ = 332 : Calc. % : C 75,9 H 9,7
Tr. : 75,6 9,6.

17-tétrahydropyranyloxy 3-oxo (5 α)androstane (Xb).

3 g d'androstanolone (X a) sont mis en suspension dans 50 cm³ d'éther avec 6 cm³ de dihydropyranne et 100 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. La dissolution a lieu après une heure d'agitation; on agite encore 1 h et on laisse reposer 2 h. La solution est lavée au bicarbonate à 5 % et à l'eau, séchée et les solvants chassés. On cristallise dans 40 cm³ d'acétone et 10 cm³ d'eau : 2,75 g F = 119-121°. Recristallisé pour analyse F = 122-124°. [α] = +25° ± 3.

Analyse C₂₄H₃₈O₃ = 374 : Calc. % : C 77,0 H 10,2
Tr. : 76,7 10,1.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-tétrahydropyranyloxy (5 α)androstane (XI d).

2,1 g de potasse finement pulvérisée et séchée et 14 cm³ de diméthylformamide sont placés dans une fiole à 2 tubulures permettant le passage d'un courant d'acétylène; on place la fiole dans un bain de glace, et on sature d'acétylène pendant un quart d'heure, en agitant à la machine à secouer. Puis on ajoute 2,99 g de 3-oxo 17-tétrahydropyranyloxy(5 α)androstane (X b) et 9,5 cm³ de diméthylformamide et l'on fait passer l'acétylène pendant 1 h; le milieu réactionnel devient brun et gélatineux. L'hydrolyse par la glace produit une mousse abondante; on neutralise la potasse par 2,8 g de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther et lave à l'eau (les émulsions sont détruites par addition de chlo-

rure de sodium). L'éther séché, puis chassé fournit 3,13 g (98 %) d'un produit cristallisé F = 160-176° (solvat); 1 g est cristallisé pour analyse dans 25 cm³ de méthanol : 0,49 g, F = 198-199,5°.

C₂₈H₄₀O₃ = 400 : Calc. % : C 78,0 H 10,1
Tr. : 77,9 10,3

3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XI a).

1^{re} MÉTHODE : 3,13 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-tétrahydropyranyloxy (5 α)androstane (XI d) brut en solution dans 30 cm³ d'éthanol et 0,156 g d'acide *p*-toluène sulfonique sont chauffés à reflux pendant 25 mn. L'addition de 50 cm³ d'eau fournit un produit difficile à essorer, lavé sur filtre avec 9 cm³ d'éthanol-eau (3/5). La cristallisation dans 60 cm³ de méthanol, 10 cm³ d'eau donne 1,2 g, F = 191-194°. Les eaux-mères concentrées fournissent encore 0,870 g de produit recristallisé en 0,42 g F = 187-193°. Rdt = 64 % par rapport à la cétone de départ. Pour analyse F = 193-194° [α] = +12° ± 1.

Analyse C₂₁H₃₂O₂.H₂O = 334 : Calc. % : C 75,4 H 10,25
Tr. : 75,4 10,25.

2^e MÉTHODE : [voir (2)] : 20 g de potassium sont dissous dans 300 cm³ d'alcool *t*-amylique distillé sur sodium. 20 g d'androstanolone (X a) sont dissous dans 300 cm³ de benzène et 100 cm³ d'éther. Les deux solutions sont ajoutées simultanément en 30 mn à 100 cm³ d'éther saturé d'acétylène (par barbotage préalable pendant 1/2 h). L'agitation et le passage d'acétylène sont continués pendant 5 h. On hydrolyse par une solution de 35 g de Cl NH₄ dans 200 cm³ d'eau. On lave deux fois à l'eau. Le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane cristallise dans la phase organique et est essoré en 2 jets. 14,55 g, F = 188-194°.

On chasse le solvant et le résidu (F = 134-140°) est recristallisé dans 35 cm³ de méthanol en donnant 1,30 g. F = 184-196°. On extrait au benzène les eaux de lavages et on recristallise dans 80 cm³ de méthanol en donnant 2,15 g F = 193-195°. Rendement en produit F = 188-195° : 16,7 g (77 %).

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV a).

1^{re} MÉTHODE : On opère comme pour (X b) en utilisant 5,15 g de potasse dans 25 cm³ de diméthylformamide et 6 g de 3-oxo 17-éthylènedioxy(5 α) androstane (III) dans 15 cm³ de diméthylformamide. Le précipité est essoré et lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralité. On obtient 6,25 g F = 178-188°. Par recristallisation dans 60 cm³ de méthanol, on isole 2,85 g d'un corps fondant à 203,5-205°, puis par concentrations successives encore 1,01 g. Rdt = 63 %. Recristallisé pour analyse dans le méthanol F = 203,5-205°. [α] = -6° ± 2.

Analyse C₂₃H₃₄O₃ = 358 : Calc. % : C 77,05 H 9,6
Tr. : 76,75 9,3.

2^e MÉTHODE : 3,2 g de céto-dioxolane (III) sont dissous dans 100 cm³ d'éther et 55 cm³ de benzène. Le tertioamylate de potassium est préparé avec 3,2 g de potassium et 48 cm³ d'alcool *t*-amylique. Les deux solutions sont ajoutées simultanément en 25 mn à 160 cm³ d'éther saturé d'acétylène. On suit la méthode habituelle, et après avoir chassé les solvants et recristallisé dans 20 cm³ de benzène, on essore 2,06 g de bâtonnets, F = 203-206°. En chassant le benzène et en cristallisant dans 4 cm³ de benzène, on récupère 0,53 g, F = 204-206°. Rdt = 75 %.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (VIII a).

600 mg de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (IV a), 25 mg d'acide *p*-toluène sulfonique, 10 cm³ d'acétone et 0,5 cm³ d'eau sont chauffés au reflux pendant 30 mn. On précipite par l'eau et essore 500 mg de cristaux, F = 231,5-233°. Recristallisé pour analyse dans le méthanol, F = 234-236° [α] = +84° ± 2,5.

Le même produit est obtenu avec un rendement de 80 % par oxydation de (XI a) par CrO₃ sulfurique dans l'acétone selon (19).

Analyse C₂₁H₃₀O₂ = 314 : Calc. % : C 80,2 H 9,62
Tr. : 80,25 9,25

Spectre IR : 3 400 cm⁻¹ (OH); 3 200 cm⁻¹ (C ≡ CH); 2 100 cm⁻¹ (C ≡ C); 1 725 cm⁻¹ (CO); 1 040 cm⁻¹; 770 cm⁻¹; 730 cm⁻¹.

(*) Les points de fusion ont été déterminés au bloc Maquenne. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le dioxanne avec un polarimètre Hilger pour la raie D du sodium, à température ordinaire (20 °). Les concentrations en g/100 cm³ sont voisines de 1, sauf mention particulière. Les spectres infrarouge sont pris en suspension dans le nujol avec un spectrographe Perkin-Elmer « Infracord » ou dans certains cas avec un spectrographe « Baird » à double faisceau.

Nous remercions vivement le Pr. Guy (Faculté de Pharmacie de Paris) qui a bien voulu se charger de ces dernières déterminations. Nous remercions également M^{lle} CHEVALIER et M. LÉGER, à qui nous devons les analyses dont il est fait état dans ce travail. Nous remercions la Société de Fabrications Chimiques et Biochimiques (Grévis) qui nous a généreusement fourni les matières premières utilisées au cours de ce travail.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XI b).

1 g de 3 β , 17 β -dihydroxy 3 α -éthynyl (5 α)androstane (XI a) est chauffé à 60° pendant 2 h dans 15 cm³ de pyridine et 10 cm³ d'anhydride acétique. On précipite par l'eau 0,91 g de produit, F = 197-202°, recristallisé pour analyse dans le méthanol aqueux : F = 205-209° [α] = + 13° $\pm$ 1 (C = 1,3).

Analyse C₂₃H₃₄O₃ = 358 : Calc. % : C 77,05 H 9,6
Tr. : 77,05 9,8.

3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV b).

On ajoute à 500 mg de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV a), 5 cm³ de pyridine anhydre et 5 cm³ d'anhydride acétique. On chauffe au reflux pendant 20 h. Le mélange devient rouge foncé. On évapore à sec sous vide et on reprend le résidu par l'éther. Une résine insoluble est filtrée et la solution étherée lavée au bicarbonate à 5 %, puis à l'eau, séchée et chassée. On obtient 570 mg d'un produit brut F = 142-145°. Par recristallisation dans 15 cm³ de méthanol, on isole 380 mg (68 %), F = 145-147°, puis après addition de 7 cm³ de méthanol et 4 cm³ d'eau, on isole encore 110 mg (20 %). F = 143-145°. Recristallisé dans le méthanol : F = 147-148°. [α] = - 7,5° $\pm$ 1.

Analyse C₂₅H₃₆O₄ = 400 : Calc. % : C 75,0 H 9,1
Tr. : 74,7 9,1.

3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α) androstane (VIII b).

a) 200 mg de 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV b), hydrolysés dans les conditions habituelles, fournissent après précipitation par l'eau 180 mg, F = 181-184°.

b) 1,5 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (VIII a) sont acétylés de la manière décrite pour (IV b). On recristallise dans 44 cm³ de méthanol, en filtrant. On isole 856 mg. F = 178-184°, puis 415 mg, F = 177-181°, en concentrant les eaux-mères. Rdt = 83 %. Échantillon d'analyse F = 181-184°. [α] = + 75° $\pm$ 5 (C = 0,8).

Analyse C₂₃H₃₂O₃ = 356 : Calc. % : C 77,5 H 9,05
Tr. : 77,5 9,0.

3 α -éthynyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α)androstane (XI c).

4 g de 3 β ,17 β -dihydroxy 3 α -éthynyl (5 α)androstane (XI a) sont dissous dans 80 cm³ de pyridine et 80 cm³ d'anhydride acétique et chauffés à reflux 22 h. Après traitement usuel, on cristallise dans 70 cm³ de méthanol et on obtient des aiguilles (3,10 g, F = 164-168°), qu'on recristallise et désolvate partiellement sous haut vide à 120°. F = 160-162°. [α] = + 90° $\pm$ 2.

Analyse C₂₅H₃₆O₄ = 400 : Calc. % : C 75,0 H 9
Tr. : 72,7 8,65.

3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (VII a).

500 mg de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV a) sont hydrogénés dans 20 cm³ de pyridine avec 120 mg de Pd à 5 % sur CO₃Ca en fixant une molécule d'hydrogène. Après filtration et lavage du catalyseur à l'éther, on chasse le solvant. Les dernières traces de pyridine étant difficiles à éliminer, le résidu cristallisé est repris par l'eau, essoré et abondamment lavé à l'eau. On obtient 480 mg F = 174-175°. Pour analyse, on cristallise dans le méthanol. [α] = - 4° $\pm$ 2. F = 174-175°.

Analyse C₂₃H₃₆O₃ = 360 : Calc. % : C 76,6 H 10,1
Tr. : 76,4 10,0.

3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (V a).

1 g de 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (VII a), 50 mg d'acide *p*-toluène sulfonique, 20 cm³ d'acétone et 1 cm³ d'eau sont chauffés au reflux pendant 35 mn. On ajoute un grand excès d'eau. On essore 850 mg d'aiguilles F = 194-195°. Recristallisé dans le méthanol F = 196-197°, [α] = + 92° $\pm$ 2 (C = 1,3). Désolvaté sous 0,1 mm Hg pendant 5 h à 80°.

Analyse C₂₁H₃₂O₂ = 316,5 : Calc. % : C 79,7 H 10,2
Tr. : 79,4 10,3.

Spectre IR : 3 500 cm⁻¹ (OH); 1 725 cm⁻¹ (CO); 1 025 cm⁻¹; 930 cm⁻¹.

3 α -vinyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (IX a).

1,5 g de 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XI a) sont dissous dans 50 cm³ de pyridine. On hydrogène en présence de 400 mg de Pd à 5 % sur CO₃Ca. On arrête après fixation d'une molécule d'hydrogène. On recristallise dans 17 cm³ de méthanol et isole 972 mg d'un produit (se désolvant vers 80°) F = 150-153°, puis 157-159°. Les eaux-mères évaporées à sec sont recristallisées dans 4 cm³ de méthanol. On isole 252 mg encore F = 156-158°. (Rdt = 81 %). Échantillon d'analyse F = 133-135°, puis 157-159° [α] = + 10° $\pm$ 2.

Analyse C₂₁H₃₄O₂ = 318,5 : Calc. % : C 79,2 H 10,8
Tr. : 78,9 10,7.

3 α -vinyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (VII b).

443 mg de 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (IV b) sont dissous dans 15 cm³ de pyridine anhydre. On ajoute 212 mg de Pd à 5 % sur CO₃Ca. On fixe la quantité théorique d'hydrogène. On filtre, rince avec du méthanol chaud, et chasse le solvant. La résine dure obtenue qui contient encore de la pyridine est reprise par l'eau, essorée et lavée abondamment à l'eau. Le produit brut non cristallisé est recristallisé dans 10 cm³ de méthanol et on isole 150 mg, F = 106-108°, puis par concentration 147 mg, F = 103-106°. Rdt = 68 %. Recristallisé dans l'éther de pétrole : F = 111-112° [α] = - 3° $\pm$ 2.

Analyse C₂₅H₃₈O₄ = 402 : Calc. % : C 74,6 H 9,5
Tr. : 74,6 9,5.

3 α -vinyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane (V b).

a) Hydrolyse de 350 mg de dioxolane (VII b). Par recristallisation dans l'hexane, on isole 62 mg F = 130-138°.

b) L'acétylation du 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (V a) par le mélange anhydride acétique-pyridine donne après traitement habituel une huile qui ne cristallise pas.

c) Hydrogénation du 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane (VIII b) :

950 mg dans 25 cm³ de pyridine anhydre fixent une molécule d'hydrogène en présence de 550 mg de Pd à 5 % sur CO₃Ca. On filtre, lave à l'acétone chaud et chasse. On recristallise dans l'hexane : 690 mg, F = 132-137°. Rdt = 69 %. Par chromatographie des eaux-mères on élué une huile, puis environ 8 % du corps précédent, F = 136-139°. Pour analyse, F = 135,5-137°. [α] = + 82° $\pm$ 2.

Analyse C₂₃H₃₄O₃ = 350 : Calc. % : C 77,05 H 9,6
Tr. : 76,7 9,7.

3 α -vinyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α)androstane (IX c).

1 g de 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α)androstane (XI c) est hydrogéné dans 40 cm³ de pyridine sèche en présence de 900 mg de Pd à 5 % sur CO₃Ca, en fixant une molécule d'hydrogène. On isole 1 g F = 160-165°, recristallisé dans le méthanol en fournissant 0,70 g F = 163-167°. Rendement 70 %. Pour analyse 166-167°. [α] = + 14,5° (C = 0,69).

Analyse C₂₅H₃₈O₄ = 420,5 : Calc. % : C 74,6 H 9,5
Tr. : 74,5 9,8.

3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (XIII).

500 mg d'acétylénique (IV a) sont hydrogénés dans 50 cm³ de dioxanne en présence de 200 mg de Pd à 5 % sur charbon. On fixe en 4 mn 2 moles d'hydrogènes. Après traitement, on obtient 480 mg. F = 183-184,5°. Recristallisé dans 15 cm³ de méthanol : 290 mg F = 184-185°. [α] = - 10° $\pm$ 1.

Analyse C₂₃H₃₃O₃ = 362 : Calc. % : C 76,2 H 10,6
Tr. : 76,2 10,7.

3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (XV).

200 mg du dioxolane précédent (XIII) sont hydrolysés dans les conditions habituelles. On précipite par l'eau et essore

165 mg. F = 198-200°. Après recristallisation dans le méthanol F = 200-202°. $[\alpha] = +86^\circ \pm 2,5$.

Analyse $C_{21}H_{34}O_2 = 318,5$: Calc. %: C 79,2 H 10,8
Tr. : 79,0 10,5.

Spectre IR: 3 500 cm^{-1} (OH); 1 725 cm^{-1} (CO); 1 270 cm^{-1} ; 1 120 cm^{-1} ; 1 050 cm^{-1} ; 955 cm^{-1} ; 930 cm^{-1} .

3 α -éthyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XII):

1,5 g d'acétylénique correspondant (XI a) sont dissous dans 130 cm^3 d'éthanol. On hydrogène en présence de 120 mg de Pt Adams. Le produit brut est recristallisé dans le mélange cyclohexane-acétone (3/1). Rdt = 1,19 g. F = 161-168,5°. Recristallisé pour analyse F = 168-169°. $[\alpha] = +11^\circ \pm 1,5$ (C = 1,1). Désolvaté par chauffage sous haut vide.

Analyse $C_{21}H_{36}O_2 = 320,5$: Calc. %: C 78,7 H 11,3
Tr. : 78,9 11,5.

Action du bromure d'éthyl magnésium sur le 3-oxo 17-éthylène-dioxy (5 α)androstane.

3 g de 3-oxo 17-éthylénedioxy (5 α)androstane (III) en suspension dans 23 cm^3 de benzène, sont versés sur l'organomagnésien préparé à partir de 0,60 g de magnésium et 2,3 cm^3 de bromure d'éthyle dans 30 cm^3 d'éther. On chauffe 2 h à 50° et hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium. Après traitement, on laisse cristalliser lentement la résine obtenue avec 60 cm^3 de méthanol et 15 cm^3 d'eau. On essore 0,55 g. F = 177-181° qui, cristallisé dans 10 cm^3 de méthanol fournit 0,36 g (11 %). F = 181-185° identique au 3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-éthylénedioxy (5 α)androstane (XIII). Toutes les eaux-mères sont réunies, chassées et chromatographiées sur 100 g d'alumine; on élue par le benzène des traces de composé F = 100-135°, puis 1,188 g, F = 105-120° et enfin 1,012 g F = 115-126°. Cette dernière fraction cristallisée dans le méthanol aqueux fournit 469 mg (14,4 %) F = 125-127°. $[\alpha] = -11,6^\circ \pm 1$ (C = 1,5) de 3 β -éthyl 3 α -hydroxy 17-éthylénedioxy (5 α)androstane (XIV).

Analyse $C_{22}H_{38}O_3 = 362,5$: Calc. %: C 76,2 H 10,6
Tr. : 76,4 10,6.

La portion F = 105-120° est réunie aux eaux-mères de cristallisation de la fraction F = 115-126°. On hydrolyse dans l'acétone aqueux avec l'acide *p*-toluène sulfonique. Le mélange des isomères (1,56 g) est chromatographié sur 45 g d'alumine. On élue par le benzène 527 mg recristallisés dans le méthanol aqueux en 153 mg. F = 193-198° (5,2 %) de 3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (XV), puis par le mélange benzène-éther (9/1) 442 mg d'une fraction intermédiaire et enfin 363 mg. F = 117-119 qui cristallisent en lamelles dans le méthanol aqueux: 280 mg, F = 118,5-119,5° (10 %). $[\alpha] = +86^\circ \pm 2$ (C = 1,4). Il s'agit du 3 β -éthyl 3 α -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (XVI):

Analyse $C_{21}H_{34}O_2 = 318,5$: Calc. %: C 79,2 H 10,8
Tr. : 79,0 10,5.

3 β -éthyl 3 α ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XX).

100 mg de cétone précédente (XVI) sont réduits par 44 mg. de BH_4K dans 5 cm^3 de méthanol. On évapore le solvant, extrait à l'éther. Recristallisé dans 7 cm^3 de méthanol et 3 cm^3 d'eau: 44 mg d'aiguilles F = 178-179°. Séché sous 0,1 mm Hg à 100°.

Analyse $C_{26}H_{38}O_2 = 320,5$: Calc. %: C 78,7 H 11,3
Tr. : 78,4 11,2.

Action du chlorure de vinyl magnésium sur le 3-oxo 17-éthylène-dioxy (5 α)androstane.

3 g de 3-oxo 17-éthylénedioxy (5 α)androstane (III), dissous dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane (T. H. F.) anhydre, sont ajoutés lentement au magnésium préparé à partir de 100 cm^3 d'une solution de T.H.F., saturée en chlorure de vinyle. On chauffe à léger reflux 1 h puis on hydrolyse par une solution glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et chasse. Le produit est chauffé 30 mn à reflux dans 60 cm^3 d'acétone avec 3 cm^3 d'eau et 150 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On précipite par 120 cm^3 d'eau, 2,41 g d'un mélange résineux qui cristallise dans 20 cm^3 de méthanol et 3 cm^3 d'eau. On essore 1,085 g. F = 190-195° (Rdt = 38 %), de 3 α -vinyl

3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (Va). Les eaux-mères sont chassées à sec, et réunies à 342 mg de résine provenant de l'extraction à l'éther de la solution acétonique. On chromatographie sur 50 g d'alumine. On élue par des mélanges de benzène contenant 10 à 20 % d'éther un produit (800 mg) cristallisant en cristaux massifs dans le cyclohexane en fournissant 232 mg F = 190-195° (Rdt = 8 %) de 3 α -vinyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (Va). L'élution par le benzène à 50 % d'éther fournit 400 mg cristallisant en aiguilles dans le cyclohexane. Rdt = 208 mg. F = 95°, puis 119-125° (7,4 %) en 3 β -vinyl 3 α -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (VI):

Recristallisé pour analyse et désolvaté à 80° sous 0,01 mm Hg. F = 121-125° $[\alpha] = +86^\circ \pm 7$ (C = 0,4).

Analyse $C_{21}H_{32}O_2 = 316,5$: Calc. %: C 79,7 H 10,2
Tr. : 79,7 10,2.

3-éthyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (XVIII).

51 mg de 3-éthyl 3-hydroxy 17-oxo (5 α)androstane sont dissous dans 9 cm^3 de dioxanne et 1 cm^3 de ClO_4H 0,0081 N (préparé par dilution dans l'acide acétique de la solution commerciale à 70 %). On suit l'évolution de la réaction par des mesures polarimétriques.

La réaction est du premier ordre. $K = \frac{10^3}{t} \log. \left(\frac{\alpha_1 - \alpha_0}{\alpha_1 - \alpha} \right)$ présente des valeurs un peu différentes selon l'isomère considéré:

(XV): K $\neq$ 7,5 t = 19°
(XVI): K $\neq$ 9,4 t = 18°

Une étude cinétique plus précise serait nécessaire pour voir si ces différences sont significatives.

Après réaction, on précipite par l'eau et essore l'éthylénique (XVIII) F = 75-77° (Rdt = 90 %). Recristallise en lamelles dans le méthanol F = 77,5-78,5°. $[\alpha] = +147^\circ \pm 5$ (C = 0,6).

Analyse $C_{21}H_{32}O = 300$: Calc. %: C 83,9 H 10,7
Tr. : 84,0 10,5.

Spectre IR: 1 730 cm^{-1} (CO); 1 130 cm^{-1} ; 1 100 cm^{-1} ; 1 010 cm^{-1} ; 805 cm^{-1} .

3 β -éthyl 2 α ,3 α -oxydo 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XIX):

530 mg de 3-éthyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (XVIII) sont réduits par 0,40 g de BH_4K dans 20 cm^3 de méthanol. Après traitement, on obtient 508 mg F = 115-119° qui sont acétylés dans 7 cm^3 de pyridine et 5 cm^3 d'anhydride acétique pendant 2 h à 60°. On précipite par l'eau et essore 590 mg F = 105-109° de 3-éthyl 17 β -acétoxy (5 α)androsta-2-ène $[\alpha] = +46^\circ \pm 2$.

250 mg de ce produit brut sont dissous dans 1 cm^3 de chloroforme. On ajoute 5 cm^3 d'une solution étherée d'acide perbenzoïque (62 mg/ cm^3). Après quatre jours à température ambiante, on lave par une solution de carbonate à 5 % puis à l'eau. On récupère 272 mg d'époxyde F = 124-126° qu'on cristallise pour analyse dans 3 cm^3 de dioxanne et 0,8 cm^3 d'eau: 44 mg F = 135-136°. $[\alpha] = +26^\circ \pm 1$ (C = 0,8).

Analyse $C_{23}H_{36}O_3 = 360,5$: Calc. %: C 76,6 H 10,1
Tr. : 76,8 10,2.

Spectre IR: 1 720 cm^{-1} (CO); 1 230 cm^{-1} (C — O acétate); 1 040 cm^{-1} .

Ouverture de l'époxyde (XIX) par $AlLiH_4$:

44 mg d'époxyde brut (XIX) sont dissous dans 30 cm^3 d'éther. On rajoute une solution de 800 mg d' $AlLiH_4$ dans 30 cm^3 d'éther. Le mélange est chauffé à reflux 44 h, selon BARTON (5). On détruit l'excès d'hydrure par addition de 5 cm^3 d'acétone dans 5 cm^3 d'éther. On étend d'eau et ajoute 40 cm^3 de ClH N. On lave à l'eau, sèche et chasse. On obtient 354 mg F = 163-172°, cristallisés dans 5 cm^3 de méthanol et 1,5 cm^3 d'eau: 152 mg F = 176-178°, (41 %); F = 141-148° en mélange avec le 3 α -éthyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (XII), F = 168-169°; F = 176-178° en mélange avec l'isomère (XX), F = 177-178°. Pas de différence de spectres IR avec ce dernier. Les eaux-mères abandonnent encore 123 mg F = 163-171° (33 %), F = 163-178 en mélange avec le premier jet; F = 137-141° en mélange avec l'isomère (XII).

3 α -éthyl 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane.

1,35 g de 3 α -éthyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (XV) sont chauffés à 130° pendant 7 h dans 13 cm^3 de pyridine et 13 cm^3 d'anhydride acétique. On précipite par l'eau, dissout dans le cyclohexane et filtre. Après avoir chassé le solvant on cristallise

dans l'éthanol puis dans le méthanol. Lamelles F = 150-152°. Séché à 80° sous 0,1 mm Hg.

Analyse $C_{23}H_{36}O_3$ = 360 : Calc. % : C 76,6 H 10,1
Tr. : 75,8 10,1.

Spectre IR (pastille KBr) : 1 746 cm^{-1} (CO) ; 1243 cm^{-1} (C — O acétate) ; 1048 cm^{-1} ; 1011 cm^{-1} ; 983 cm^{-1} ; 954 cm^{-1} .

3β-éthyl 3α-acétoxy 17-oxo (5α)androstane.

0,45 g de carbinol (XVI) est acétylé dans les mêmes conditions que son isomère (XV). On étend d'eau, extrait à l'éther et chromatographie sur 25 g d'alumine. On élue par le mélange cyclohexane-benzène (1/1) 94 mg F = 116-120° et par le benzène 166 mg F = 125-127°, recristallise dans le méthanol aqueux : F = 126-128°. Séché à 66° sous 0,1 mm Hg.

Analyse $C_{23}H_{36}O_3$ = 360 : Calc. % : C 76,6 H 10,1
Tr. : 76,6 10,2.

Spectre IR (pastille KBr) : 1746 cm^{-1} (CO) ; 1254 cm^{-1} (C — O acétate) ; 1178 cm^{-1} ; 1050 cm^{-1} ; 1016 cm^{-1} ; 973 cm^{-1} ; 941 cm^{-1} .

Vitesses de saponification des acétates de (XV) et (XVI) :

10 mg d'acétate sont dissous dans 2 cm^3 d'éthanol neutre, on rajoute 2 cm^3 de potasse éthanolique 0,044 N et porte à 50° ± 0,1° ; on dose à des temps variables la potasse consommée, par SO_4H_2 0,057 N.

	temps :	2 h	7 h	17 h
3α-éthyl 3β-acétoxy 17-oxo (5α)androstane	% saponifié	38	61	82
3β-éthyl 3α-acétoxy 17-oxo (5α)androstane	% saponifié	0	15	23

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG et F. HUNZIKER, *Helv. chim. Acta*, 1939, **22**, 707.
- (2) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1940, **62**, 489.
- (3) N. A. MILAS et C. P. PRIESING, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2189.
- (4) P. CADIOT, *Ann. Chim.*, 1956, **4**, 222. — W. CHODKIEWICZ, *Ann. Chim.*, 1957, p. 819.
- (5) D. H. R. BARTON, A. CAMPO-NEVES et R. C. COOKSON, *J. chem. Soc.*, 1956, 3500.
- (6) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. H. R. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, 753.
- (7) C. C. BOLT et H. J. BACKER, *Rec. Trav. chim., Pays-Bas*, 1937, **56**, 1139.
- (8) L. RUZICKA, P. MEISTER et V. PRELOG, *Helv. chim. Acta*, 1947, **30**, 867.
- (9) H. NORMANT, *C. R. Acad. Sciences*, 1954, **239**, 1510.
- (10) N. G. GAYLORD, *Reduction with complex metal hydrides*, 1956, Interscience Publishers, N.-Y.
- (11) H. B. HENBEST et R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.*, 1957, 1958.
- (12) J. JACQUES et H. KAGAN, *Séparation chromatographique de stéréoisomères*, dans *Chromatographie en chimie organique et biologique*. Publié sous la direction de E. Lederer, 1959, Paris, Masson, édit.
- (13) I. N. NAZAROV, G. V. ALEKSANDROVA et A. A. AKHREM, *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1958, **111**, 708 ; *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 17197.
- (14) W. G. DAUBEN, E. J. BLANZ, J. JIN et R. A. MICHELI, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3752.
- (15) O. W. WHEELER et J. L. MATEOS, *Canad. J. chem.*, 1958, **36**, 1431.
- (16) R. O. CLINTON, R. C. CHRISTIANSEN, H. C. NEUMANN et S. C. LASKOWSKI, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 3389.
- (17) D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.*, 1953, 1027.
- (18) C. F. HENNION et F. X. O'SHEA, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 614.
- (19) C. DJERASSI, R. E. ENGLE et A. BOWERS, *J. org. Chem.*, 1956, **21**, 1547.
- (20) A. H. R. COLE et R. L. S. WILLIX, *J. chem. Soc.*, 1959, 1212.

CHAPITRE III

PROGESTÉRONNE ET DÉSOXYCORTICOSTÉRONNE « INVERSÉES » : DÉRIVÉS DE L'ANDROSTANE POSSÉDANT EN 3 UNE CHAÎNE ACÉTYLE OU ACÉTOXY ACÉTYLE

Développant l'hypothèse de travail précédemment énoncée et prenant maintenant pour modèle la progestérone et la désoxycorticostérone, nous nous sommes proposés de préparer des dérivés de l'androstane possédant en 3 une chaîne acétyle ou acétoxyacétyle.

Synthèse de 3-acétyl 2-ène stéroïdes.

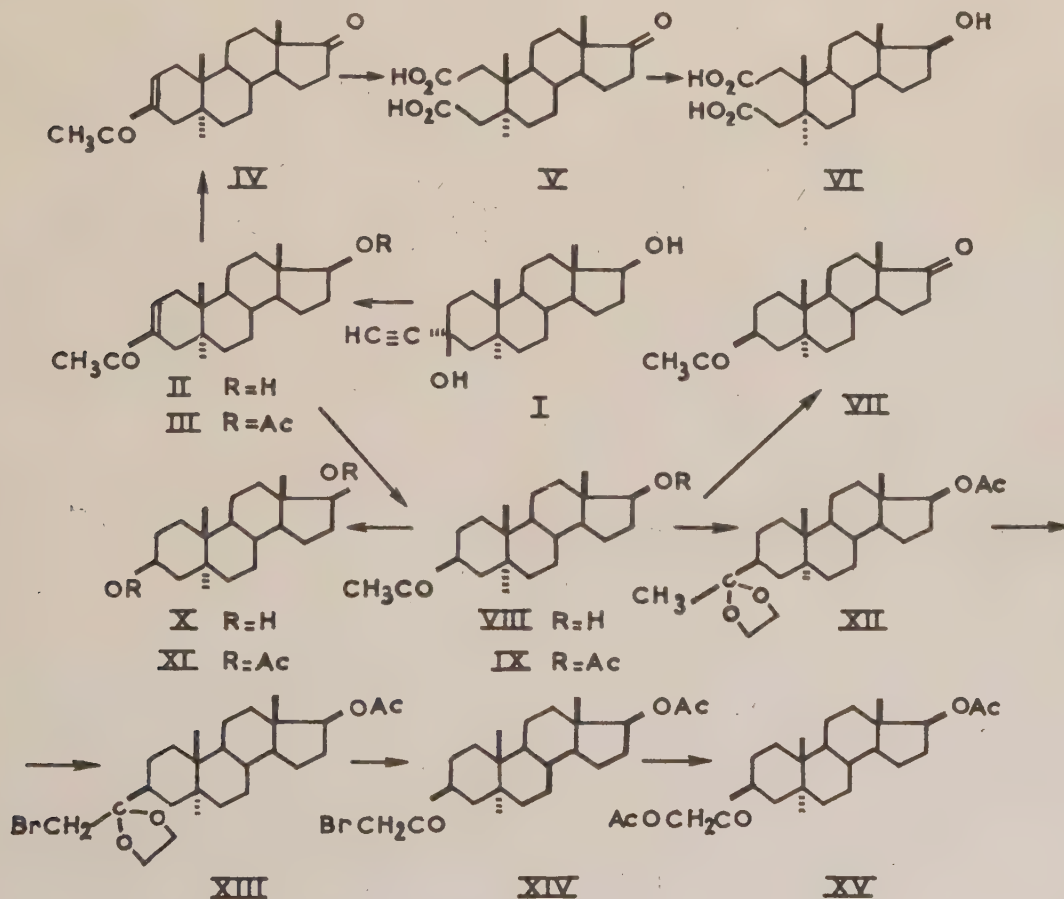
Le réarrangement de MEYER et SCHUSTER, appelé aussi réarrangement de RUPE (*), permet la transformation d'un carbinol acétylénique vrai en cétone éthylénique isomère sous l'influence d'un acide (1). En série stéroïde nous n'avons relevé qu'un exemple de telle trans-

position, en position 17 α d'un D-homo androstane (4).

GOLDBERG (5) décrit le passage d'un carbinol acétylénique en 17 à un 20-oxo pré-gna-16-ène par traitement à l'acétamide mercurique. Il est possible que, dans les conditions où il opère, le cétole soit formé normalement, puis se déshydrate.

Nous avons nous même réalisé aisément le réarrangement de MEYER et SCHUSTER sur le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (I) par chauffage dans l'acide formique à 90 %. Le formiate formé est saponifié. Une chromatographie sur alumine permet de séparer 41 % de 3-acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androsta-2-ène (III). La structure de ce dernier est démontrée, outre ses transformations chimiques ultérieures, par son analyse et celle d'une semicarbazone. Ce corps présente les bandes d'absorption caractéristiques des cétones $\alpha\beta$ éthyléniques dans l'ultra-violet, et dans l'infrarouge. La dégradation permanganique en 17-oxo 2 : 3-seco 2 : 3-dioïque (5 α)androstane (V), réalisée sur le 3-acétyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (IV), fixe la position de la double liaison en 2-3.

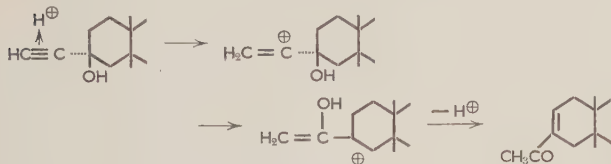
TABLEAU I



(*) Les travaux de RUPE avaient fait croire un moment, qu'il se formait l'aldéhyde, mais en fait, dans presque tous les cas l'existence d'une cétone a été démontrée. L'aldéhyde éthylénique peut devenir le seul produit de la réaction si la structure interdit une déshydratation en $\alpha\beta$ du groupe acétylénique (2), ou si il y a accumulation de groupes méthyles ou phényles à proximité de l'hydroxyle (3).

Le 3-acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androsta-2-ène (II) a été acétylé en 3-acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androsta-2-ène (III) et oxydé en 3-acétyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (IV). L'absence de produit acide dans cette oxydation confirme la structure de méthyl-cétone attribuée au produit de la transposition.

Le mécanisme de la transposition des carbinols acétyléniques vrais a fait l'objet d'une étude de McGRÉGOR (6) et d'HENNION (7) qui suggèrent que la déshydratation en vinyl acétylénique, effectivement isolable, correspondrait au premier stade de la réaction. L'hydratation interviendrait dans un deuxième temps. Récemment NEWMAN (8) puis ANSELL et coll. (9) ont proposé un mécanisme différent qui tient compte de la difficulté de l'hydratation des dérivés vinylacétyléniques. Le réarrangement en cétone ferait intervenir dans un premier stade un déplacement 1-2 de l'hydroxyle :



Il est d'ailleurs possible que les deux mécanismes précédents aient lieu simultanément. Mais dans l'un ou l'autre cas intervient la formation d'un ion carbonium en position 3 qui provoque une élimination d'un proton de la position 2, comme on en connaît beaucoup d'exemples en série (5α).

Hydrogénation de la double liaison 2,3.

La réduction a été menée dans l'éthanol avec le palladium à 5 % sur charbon, catalyseur qui évite de toucher les fonctions cétones. L'hydrogénation du 3-acétyl 17β-acétoxy (5α)androstane-2-ène (III), donne avec un rendement de 80 %, le 3β-acétyl 17β-acétoxy (5α)androstane (IX). L'hydrogénation du 3-acétyl 17β-hydroxy (5α)androstane-2-ène (II) en cétone saturée (VIII) a été réalisée dans les mêmes conditions. L'oxydation chromique du 3β-acétyl 17β-hydroxy (5α)androstane (VIII) conduit au 3β-acétyl 17-oxo (5α)androstane (VII).

La chaîne acétyle est orientée en α, car la dégradation avec rétention de configuration par l'acide perbenzoïque selon GALLAGHER et KRITCHEVSKY (10) transforme le 3β-acétyl 17β-acétoxy (5α)androstane (IX) en 3β,17β-diacétoxy (5α)androstane (XI).

Ce résultat est en accord avec la stéréochimie de l'hydrogénation des doubles liaisons 2,3 qui postule une arrivée de l'hydrogène « par l'arrière ».

Le groupe acétyle est placé en position β, équatoriale, qui est par ailleurs la conformation thermodynamiquement la plus stable, (VII), il ne peut donc pas s'isomériser d'une manière appréciable en 3α-acétyl 17-oxo (5α)androstane qui se rapprocherait plus de l'antipode de la progestérone.

Contribution à la rotation moléculaire du groupement acétyle.

Nous avons calculé cette contribution en retranchant de la rotation moléculaire [M] du composé considéré la contribution [M]' de l'androstane substitué en 17 (tableau II) :

TABLEAU II

Rotations moléculaires de 3-acétyl stéroïdes.

	[M]	[M]'	[M] — [M]' = ΔM	
(VIII)	+ 70	+ 25	+ 45	
(IX)	+ 40	+ 45	+ 25	moyenne + 34
(VII)	+ 286	+ 253	+ 33	
(II)	+ 310	+ 25	+ 285	
(III)	+ 274	+ 45	+ 259	moyenne + 282
(IV)	+ 555	+ 253	+ 302	

La valeur trouvée + 34 pour le groupement 3β acétyle est en bon accord avec celle calculée à partir du 3β-acétyl (5α) cholestane préparé par COREY (11) selon une méthode différente : [M] = + 122 soit Δ = + 31°. La contribution de l'ensemble 3-acétyl-2-ène peut se calculer d'une manière approchée en ajoutant à la valeur + 34 celle due à une double liaison 2,3 (+ 190). On trouve + 224, ce qui est de l'ordre de grandeur de la valeur expérimentale + 282.

Préparation d'une désoxycorticostérone « inversée ».

La bromuration des méthyl-cétones alicycliques étant particulièrement délicate par suite de la possibilité de bromuration sur le cycle et sur le méthyle, nous avons utilisé des conditions qui orientent sélectivement la bromuration sur la chaîne.

Nous avons montré la grande aptitude des dioxolanes des méthylcétones à se bromer sélectivement sur le méthyle (12).

En particulier le 3β-acétoxy 20-éthylènedioxy (5α)prégnane est bromé en position 21 (avec la cétone correspondante et le brome, la bromuration intervenant en 17, sur le noyau D).

Nous avons donc préparé le dioxolane (XII) du 3β-acétyl 17β-acétoxy (5α)androstane (IX). Celui-ci se bromo effectivement dans les conditions un peu particulières où nous opérons usuellement; le solvant est le tétrahydrofuranne, et l'agent bromurant le perbromure de pyridinium C₅H₅NH(+)Br₃(-). La réaction est terminée très rapidement, la solution est alors décolorée et le bromhydrate de pyridine a précipité. On sépare une fraction cétonique par le réactif P de Girard. Le rendement est de l'ordre de 55 %.

Par hydrolyse acide le bromodioxolane (XIII) est transformé en bromocétone correspondante (XIV). Celle-ci, traitée dans les conditions décrites par JOLY et coll. (13), avec l'acétate de sodium dans la diméthylformamide, fournit le 3β-(acétoxy acétyl) 17β-acétoxy (5α)androstane (XV). La bromuration est bien intervenue sur le méthyl et non sur le noyau. En effet la cétone bromée (XIV) réagit sur la pyridine en donnant un sel stable de pyridinium, alors qu'une cétone bromée en 3 conduirait par ce traitement à une cétone éthylénique (élimination d'acide bromhydrique).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

3-acétyl 17β-hydroxy (5α)androstane-2-ène (II) :

2,5 g de 3α-éthynyl 3β,17β-dihydroxy (5α)androstane (I) et 9,4 cm³ d'acide formique à 90 % sont chauffés à ébullition pendant 75 mn. Le milieu réactionnel brun-noir est neutralisé par 13,6 cm³ de lessive de soude diluée dans beaucoup d'eau, et on extrait à l'éther. Les 2,5 g d'huile brune (absorption dans l'UV à 2 350 Å) sont chauffés à reflux avec 0,69 cm³ de soude concentrée dans 50 cm³ de méthanol. Après extraction à l'éther on chromatographie sur 50 g d'alumine. On élue par le mélange éther-benzène (1/9) 1,18 g F = 157-162° et 0,33 g F = 139-165. La première fraction est cristallisée dans 65 cm³ de cyclohexane en fournissant 0,9 g, F = 161-162, et la deuxième fraction, cristallisée dans 18 cm³ de cyclohexane donne 0,12 g, F = 155-158°. Rdt = 41 %. Un échantillon F = 161-162° est recristallisé pour analyse dans le cyclohexane et déshydraté sous vide. F = 163-163,5°. [α] = + 98° ± 3.

Analyse C₂₁H₃₂O₂ = 316,5 : Calc. % : C 79,7 H 10,2
Tr. : 79,4 10,0.

Semicarbazone : cristallisée dans l'éthanol. Aiguilles F_{inst} = 338°.

Analyse C₂₂H₃₅N₃O₂ : Calc. % : C 70,7 H 9,45
Tr. : 70,65 9,4.

3-acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androsta-2-ène (III).

3,3 g de 3-acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androsta-2-ène (II) sont abandonnés dans 60 cm³ de pyridine et 12 cm³ d'anhydride acétique pendant 1 h 3/4. On ajoute 43 cm³ d'acide chlorhydrique dilué par 300 cm³ d'eau. Après extraction à l'éther, le produit est cristallisé dans l'acétone et fournit 3,0 g d'acétate F = 138-141°. Rdt = 80 %. Cristallisé dans le méthanol aqueux F = 138-140°. $[\alpha] = +76^\circ \pm 3$.

Analyse C₂₃H₃₄O₃ = 358 : Calc. % : C 77,05 H 9,6
Tr. : 77,0 9,15.

Spectre IR : 1 730 cm⁻¹ et 1 660 cm⁻¹ (CO), 1 640 cm⁻¹ (C = C); 1 230 cm⁻¹ (C — O acétate); 1 030 cm⁻¹.

3-acétyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (IV) :

300 mg de 3-acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androsta-2-ène sont dissous dans 40 cm³ d'acétone distillée sur MnO₄K. On maintient la température à 12°, on fait barboter de l'azote dans la solution et on ajoute rapidement, en maintenant une agitation, 0,28 cm³ d'une solution standard de CrO₃ (13,36 g de CrO₃ + 11,5 cm³ de SO₄H₂ complétée à 50 cm³ par de l'eau). On agite 5 mn, on rajoute 150 cm³ d'eau et on essore 270 mg, F = 150-155°. Rdt = 90 %. Recristallisé pour analyse dans l'acétone aqueux F = 155-156,5°. $[\alpha] = +177^\circ \pm 6$ (C = 0,8).

Analyse C₂₁H₃₀O₂ = 314,4 : Calc. % : C 80,2 H 9,6
Tr. : 80,0 9,9.

3 β -acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androstane (VIII) :

800 mg du composé (IV) sont hydrogénés dans 40 cm³ d'éthanol et 160 mg de palladium sur noir à 5 %. On fixe une molécule d'hydrogène en une 1/2 h. Après chromatographie sur alumine on isole, par élution dans le benzène, 340 mg, F = 149,5-150° $[\alpha] = +22^\circ \pm 2$.

Analyse C₂₁H₃₄O₂ = 318,5 : Calc. % : C 79,2 H 10,8
Tr. : 78,9 10,7.

3 β -acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androstane (IX) :

2,5 g de 3-acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androsta-2-ène (III) sont hydrogénés en présence de 500 mg de palladium sur charbon à 5 % dans 115 cm³ d'éthanol. On cristallise dans l'éthanol. On obtient ainsi 1,85 g. F = 125-131°. Rdt = 80 %. Cristallisé pour analyse dans le méthanol. Fines aiguilles F = 132-133,5°. $[\alpha] = +11^\circ \pm 2$.

Analyse C₂₃H₃₆O₃ = 360,5 : Calc. % : C 76,6 H 10,1
Tr. : 77,0 10,0.

Spectre IR : 2 bandes vers 1 700-1 730 cm⁻¹ (CO); 1 230 cm⁻¹ (C — O acétate); 1 030 cm⁻¹.
Semicarbazone : cristallisée dans le méthylglycol. Rdt = 66 %, F = 306°.

Analyse C₂₄H₃₉O₃N₃ : Calc. % : C 69,0 H 9,4
Tr. : 69,1 9,3.

Dégradation perbenzoïque du 3 β -acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androstane :

200 mg de (IX) sont traités selon (10) par 2,3 cm³ d'une solution d'acide perbenzoïque (contenant 77 mg d'acide perbenzoïque) et on laisse à la température ambiante, pendant 9 jours. Après addition de bicarbonate de soude à 5 % et extraction à l'éther, on obtient 243 mg d'un produit huileux qui est traité par le réactif P de Girard. Les 190 mg non cétonique, sont recristallisés dans 2 cm³ de méthanol : on récolte 93 mg de 3 β , 17 β -diacétoxy (5 α)androstane (XI) F = 118-126°. $[\alpha] = -9^\circ \pm 2^\circ$. [(14) : F = 129° $[\alpha] = -1^\circ \pm 1$].

La saponification par la soude éthanolique fournit après cristallisation dans le méthanol un produit F = 160-167,5° ne donnant pas de dépression avec le 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α)androstane F = 168° et présentant un spectre infrarouge identique.

3 β -acétyl 17-oxo (5 α)androstane (VII) :

151 mg de 3 β -acétyl 17 β -hydroxy (5 α)androstane (VIII) sont oxydés par l'acide chromique dans l'acétone et l'acide sulfurique. On obtient 130 mg, F = 134-140°. Cristallisé en écailles dans l'acétone F = 142-143°. $[\alpha] = +91^\circ \pm 3$ (C = 1,3).

Analyse C₂₁H₃₂O₂ = 316,5 : Calc. % : C 79,7 H 10,2
Tr. : 79,7 10,4.

Acide 17-oxo 2-3 seco (5 α)androstane 2-3 dioïque.

200 mg de 3-acétyl 17-oxo (5 α)androsta-2-ène (IV) sont dissous dans 15 cm³ d'acétone distillé sur MnO₄K. On ajoute 330 mg de MnO₄K. On agite pendant 1 h pour faciliter la dissolution de MnO₄K et on laisse reposer une nuit. La solution est alors complètement décolorée. On ajoute un excès d'eau, filtre et acidifie par SO₄H₂ 3N. Il n'y a pas de précipitation. Après être repassé en milieu alcalin on extrait à l'éther et on réacidifie la phase aqueuse. On extrait de nouveau à l'éther, sèche et chasse. On obtient 153 mg, F = 198-220° (Rdt = 72 %). Recristallisé deux fois dans l'acétone avec de l'éther de pétrole. F = 228-232°. $[\alpha] = +63^\circ \pm 5$.

Analyse C₁₈H₂₈O₅ : Calc. % : C 67,83 H 8,39
Tr. : 67,54 8,58.

Acide 17 β -hydroxy 2-3-seco (5 α)androstane 2-3-dioïque (VI).

98 mg de l'acide précédent F = 218-228° sont dissous dans 3 cm³ de méthanol et 2 cm³ d'eau. On neutralise par la soude. On ajoute 50 mg de BH₄K et on laisse reposer pendant 48 h. On acidifie par HCl dilué, dilue à l'eau et essore 56 mg, F = 265-271°. On recristallise dans le méthanol aqueux en filtrant : 21 mg, F = 268-275°. $[\alpha] = -10^\circ \pm 3,5$. Pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon authentique fourni par M. OURISSON que nous remercions.

Dioxolane du 3 β -acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XII).

2,7 g de cétone (IX) sont chauffés avec 4 cm³ de glycol, 85 mg d'acide *p*-toluène sulfonique dans 135 cm³ de benzène avec distillation azéotropique pendant 5 h. On ajoute 400 mg de CO₂Na₂, lave à l'eau. On cristallise dans 25 cm³ de méthanol contenant quelques gouttes de pyridine. On essore et lave par 5 cm³ : 4,98 g. F = 145 puis 158-162°. Rdt = 65 %. Recristallisé pour analyse dans le méthanol : aiguilles brillantes F = 148°, puis 163-164° $[\alpha] = +6^\circ \pm 3$.

Analyse C₂₅H₄₀O₄ = 404,5 : Calc. % : C 74,2 H 10,0
Tr. : 74,5 10,1.

Dioxolane du 3 β -(bromo acétyl) 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XIII).

A 0,5 g de dioxolane (XII) dans 10 cm³ de T.H.F., on ajoute 495 mg de perbromure de pyridinium. Après 20 mn, on reprend par du bicarbonate de soude à 5 % et essore. On élimine la fraction cétonique par le réactif P de Girard (1,25 g) en chauffant 1 h dans 25 cm³ de méthanol et 2,5 cm³ d'acide acétique. On essore du milieu 330 mg F = 172-174°. Rdt = 55 %. Recristallisé pour analyse dans le méthanol F = 159, puis 169-171,5°. $[\alpha] = +5^\circ \pm 5$.

Analyse C₂₅H₃₉O₄Br = 483,5 : Calc. % : C 62,1 H 8,1
Tr. : 62,5 8,35.

3 β -(bromo acétyl) 17 β -acétoxy (5 α)androstane (XIV).

435 mg de dioxolane (XIII) sont dissous dans 6 cm³ de chloroforme.

On ajoute 51 cm³ d'acide acétique, 2 cm³ d'eau et 0,5 cm³ de SO₄H₂ conc. Après 7 h on étend d'eau, essore et cristallise dans 10 cm³ de méthanol : 304 mg, F = 143-149°.

Recristallisé pour analyse dans le méthanol F = 149-150,5°. $[\alpha] = +6^\circ \pm 3$.

Analyse C₂₃H₃₅O₃Br : 439,4 :

Calc. % : C 62,9 H 8,0 Br 18,2
Tr. : 62,7 7,7 18,3.

Sel de pyridinium du 3 β -(bromo acétyl) 17 β -acétoxy (5 α)androstane.

200 mg de cétone bromée (XIV) sont mis dans 3 cm³ de pyridine. On chauffe 30 mn à 100°, ajoute 10 cm³ d'éther et essore

200 mg. F = 233-245°. Cristallisés dans 4 cm³ d'éthanol absolu : fines aiguilles orangées. 95 mg, F = 231-245°.

Analyse C₂₈H₄₀O₃N Br :

Calc. % :	C 64,9	H 7,8	Br 15,4	N 2,7
Tr. :	65,3	7,9	15,5	2,3.

3β-(acétoxy acétyl) 17β-acétoxy (5α)androstane (XV).

200 mg de cétone bromée (XIV) sont chauffés sous azote, avec agitation, 3 h, dans 2 cm³ de diméthylformamide avec

110 mg d'acétate de sodium anhydre. On précipite par l'eau 179 mg, F = 102-105°. Cristallisé dans 4 cm³ d'hexane fournit 86 mg F = 106-108°. [α] = + 14° ± 5.

Analyse C₂₈H₃₈O₅ = 418,5 : Calc. % : C 71,7 H 9,3
Tr. : 71,6 9,35.

Spectre IR : 1 750 cm⁻¹ et 1 730 cm⁻¹ (CO);
1 230 cm⁻¹ (C — O acétate); 1 030 cm⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. W. JOHNSON, *Acetylenic Compounds I*, London, E. Arnold, 1946.
- (2) C. F. HENNION et FLECK, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 3253.
- (3) R. HEILMANN et R. GLENAT, *C. R. Acad. Sciences*, 1955, **240**, 2317.
- (4) R. M. DODSON, P. B. SOLLMAN et B. RIEGEL, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 5132.
- (5) M. W. GOLDBERG et R. AESCHBACHER, *Helv. chim. Acta*, 1931, **22**, 1185.
- (6) E. T. CLAPPERTON et W. S. MCGREGOR, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2501.
- (7) C. F. HENNION, R. B. DAVIS et D. E. MALONEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 2813.
- (8) M. S. NEWMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4740.
- (9) M. F. ANSELL, J. W. HANCOCK et W. J. HICKINBOTTOM, *J. chem. Soc.*, 1956, 911.
- (10) T. F. GALLAGHER et T. H. KRITCHEVSKY, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 882.
- (11) E. J. COREY et R. A. SNEEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 6234.
- (12) A. MARQUET, H. B. KAGAN, M. DVO LAITZKY, L. MAMLOK, C. WEIDMANN et J. JACQUES, *C. R. Acad. Sciences*, 1959, **248**, 984.
- (13) R. JOLY, J. WARNANT et G. NOMINÉ, *Bull. Soc. chim.*, 1957, 330.
- (14) C. W. SHOPPEE, *Helv. chim. Acta*, 1940, **23**, 740.

41-DÉSOXYCORTICOIDES « INVERSÉS » : DÉRIVÉS DE L'ANDROSTANE COMPORTANT UNE CHAÎNE HYDROXY CÉTOL EN 3

Dans le cadre des idées précédemment développées, nous envisageons maintenant la préparation de dérivés de l'androstane comportant en 3 la chaîne dihydroxy cétonique que la cortisone possède en 17.

Certaines synthèses qui nous ont permis d'aboutir aux buts proposés ont nécessité des mises au point originales : nous n'avons pas cru pouvoir, en effet, appliquer directement les méthodes couramment utilisées pour introduire la chaîne « corticoïde » dans le noyau D. La plupart de celles-ci supposent l'intervention d'une double liaison exocyclique 17,20. Or il est connu qu'une liaison de ce type est difficile à former lorsqu'elle se raccorde à un noyau hexagonal (1). Par ailleurs alors qu'on sait (2) que dans une structure du type 20-oxo prégnane il est possible d'obtenir à volonté un acétate d'énol possédant une double liaison 17-20 ou 20-21, on ne possède pas de renseignements sur le sens de l'énolisation dans une molécule du type acétylcyclohexane.

Nous disposons de matières premières facilement accessibles, les 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy androstanes dans lesquels la chaîne éthynyle transformable en chaînon céto-

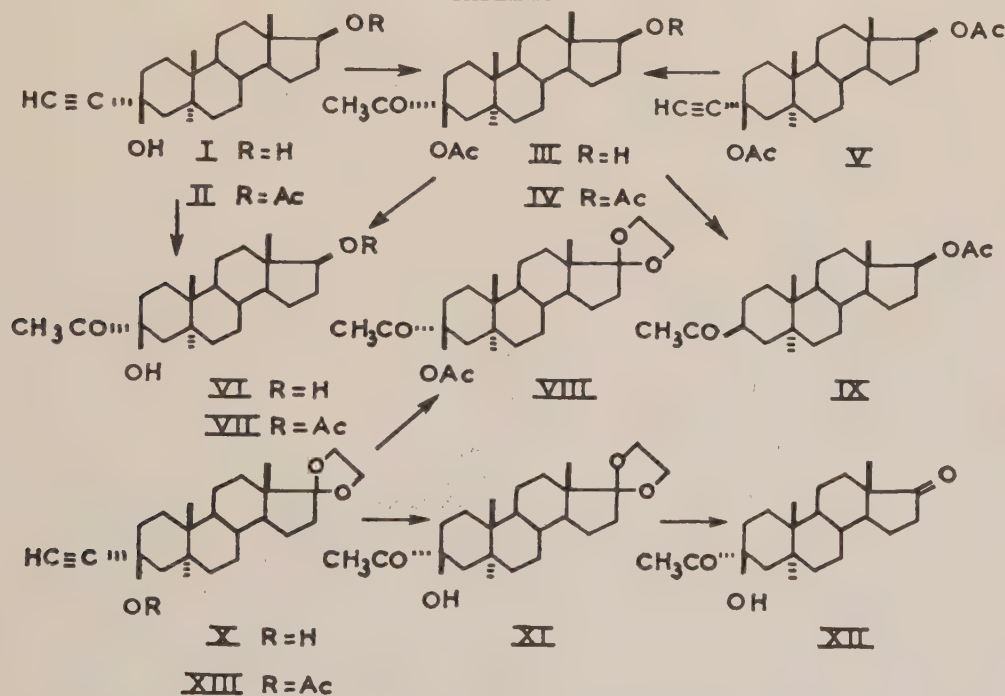
Ces deux voies possibles doivent être choisies en tenant compte de la présence des autres fonctions présentes dans la molécule. La première voie (1) ne peut être utilisée lorsqu'il existe des fonctions cétone ou dioxolane. Nous avons en effet constaté, comme nous le verrons plus loin, et contrairement à ce que nous avions espéré initialement, que lorsqu'il existe une fonction céton en 3 et une fonction dioxolane en 17 cette dernière est sélectivement attaquée pour donner un dioxolane bromé en 16, la fonction céton en 3 n'étant pas touchée. La seconde voie possible, déjà suivie par REICHSTEIN (3) en partant de la 17-éthynyl testostérone, quoique moins commode, est applicable d'une façon plus générale.

Hydratation de la triple liaison.

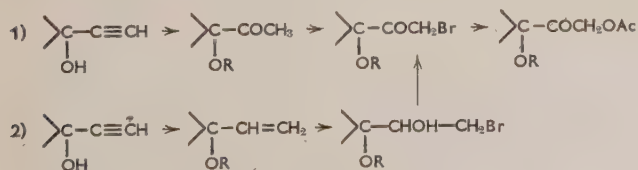
La fixation des éléments de l'eau sur une triple liaison a été menée à bien par des méthodes très variées qui sont choisies en fonction de la structure du dérivé acétylénique. L'hydratation en milieu acide en présence d'un dérivé mercurique est la plus courante. Il existe pourtant certaines méthodes où le milieu est faiblement acide ou neutre (*).

Les hydratations en milieu basique sont exceptionnelles (**).

TABLEAU I



nique ou hydroxycétonique avait précisément l'orientation que nous souhaitions. En vue de mettre en place la chaîne hydroxy céto nous avons adopté les deux voies brièvement schématisées ci-dessous :



(*) Aniline ou phényl éthylamine / HgO/BF_3 (4), (5) — aniline, chlorure mercurique (6) — aniline / chlorure mercurique / benzène / eau (stéroïdes): STAVELY et coll. (7, 8).

- sulfate mercurique/eau (9);
- acétamide mercurique/éthanol absolu (10);
- *p*-toluène sulfamide mercurique/éthanol 96 % (11);
- acétate mercurique/éthanol ou acétate d'éthyle (12).

(**) Elles ont lieu en l'absence de sels de mercure, mais la triple liaison doit être activée par un substituant carboxyle ou nitrile. Le chauffage avec un alcali en solution alcoolique (13, 14) ou l'addition d'amines et l'hydrolyse de l'énamine ou de l'imine intermédiaire (15, 14), permet de préparer des β -céto acides ou nitriles.

Pour le problème qui nous occupe, avant d'avoir acquis des renseignements sur la bromuration des dioxolanes, nous avons éliminé les hydratations en milieu acide, de manière à opérer éventuellement sur des molécules comportant des fonctions cétones bloquées sous forme de cétons cycliques.

Nous avons examiné le comportement des 3-éthynyl 3-hydroxy stéroïdes vis-à-vis des agents suivants :

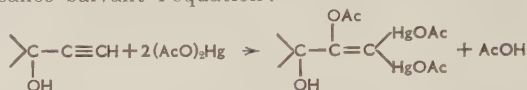
- a) acétate mercurique / acétate d'éthyle;
- b) *p*-toluène sulfamide mercurique / éthanol, et aniline / chlorure mercurique / benzène / eau;
- c) pipéridine / chlorure mercurique.

a) L'acétate mercurique agité en solution dans l'acétate d'éthyle avec divers 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy (5 α) androstanes (voir tableaux I et III) pendant 24 h, les transforme en acétate de cétonol, après élimination du mercure sous forme de sulfure.

RUZICKA et coll., qui ont utilisé ce réactif sur le 3 β ,17 β -dihydroxy 17 α -éthynyl androstane par exemple, obtiennent un *monoacétate* (du cétonol) (12). Ce résultat curieux ne semble pas avoir retenu l'attention. Nous avons examiné cette réaction sur plusieurs composés ayant une chaîne éthyne en 3 : (I), (II), (X) (voir tableaux I et III), et nous en tirons les conclusions suivantes :

1° Excepté pour le dioxolane (X) les rendements sont bons, entre 60 et 76 %.

compte des résultats obtenus par MYDDLETON (16) dans le cas de certains acétyléniques vrais, RUZICKA (12) suppose que le produit mercuré intermédiaire (avant destruction par SH₂) obtenu à partir d'un éthyne carbinol stéroïde et de deux molécules d'acétate mercurique prend naissance suivant l'équation :

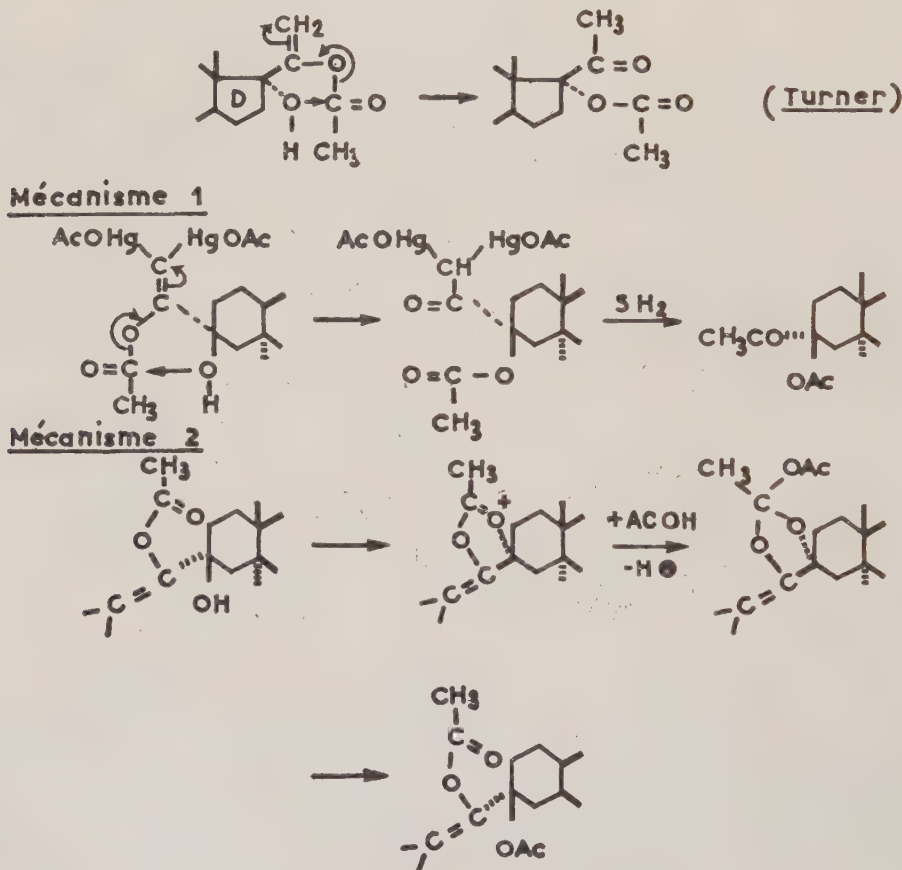


Ce schéma ne tient pas compte du fait que la réaction ne fournit pas le cétonol libre ou l'acétate d'énol correspondant mais bien l'acétate de cétonol.

L'estérification simultanée mais sélective intervient certainement dans le mécanisme même de cette hydratation. Il convenait avant de discuter de celui-ci de préciser la stéréochimie de la réaction et en particulier de s'assurer que la transformation de l'hydroxyle en acétate se faisait sans inversion de la configuration.

L'hydratation du 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α) androstane (V) et du 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (II) fournit le même cétonol diacétate (IV). Par ailleurs la saponification du 3 β ,17 β -diacétoxy 3 α -acétyl (5 α) androstane (IV) conduit quantitativement au 3 β ,17 β -dihydroxy 3 α -acétyl (5 α) androstane (III) préparé par des méthodes excluant une inversion de configuration en 3.

TABLEAU II



2° La réaction est possible sur un 3-acétoxy 3-éthynyl androstane (V).

3° Dans tous les cas l'hydroxyle du cétonol est acétylé, mais un alcool secondaire en 17 n'est pas touché. Tenant

Enfin, ainsi que nous le verrons, dans la séquence 2 (par l'intermédiaire du vinyl carbinol, et de la bromhydrine) on aboutit aux mêmes cétones bromées que celles provenant de la bromuration directe des acétates

de cétole [(IV) par exemple]; on peut conclure que ceux-ci ont la même configuration que les acétyléniques dont ils dérivent.

Dans une première hypothèse on peut imaginer que l'acétate de cétole se forme par suite d'une migration de l'acétyle selon un mécanisme semblable à celui envisagé par TURNER (*), (17) (voir tableau I).

Celui-ci, transposé au cas qui nous intéresse, est schématisé dans le tableau I (mécanisme 1).

Dans une seconde hypothèse, on peut s'inspirer d'un autre mécanisme avec double inversion, proposé par WINSTEIN (18) pour expliquer la stéréochimie de la solvolysé d'acétate tosylate d' α -glycol cyclique et écrire le mécanisme 2 (tableau I).

On pouvait penser que ce dernier mécanisme (**) devrait aboutir à l'acétate de la forme énolique de l'acétate de cétole. En fait nous n'isolons que l'acétate du cétole, dont il dérive par hydrolyse. En l'absence de renseignement sur la stabilité d'acétate d'énol de ce type (surtout au cours du traitement par H_2S), la nature du produit final ne peut pas être un argument, ni en faveur, ni en défaveur de l'existence de cet intermédiaire.

sionnellement. Tout se dissout et du mercure se dépose (*). On précipite par l'eau, essore, sèche. Un barbotage de SH_2 dans la suspension étherée de ce précipité élimine le mercure. On filtre et chasse. Les rendements en cétole sont variables (voir tableau III). Ils sont particulièrement bons avec le composé (X) qui comporte justement en position 17 un groupe dioxolane. Les cétoles sont aussi obtenus par saponification des acétates de cétole tels que (IV).

Nous avons trouvé deux exemples où la réaction telle que nous l'avons standardisée est complètement empêchée : lorsque l'hydroxyle tertiaire est acétylé, ou lorsque la chaîne acétylénique se trouve en position 17a.

Des différences apparaissent donc si la pipéridine est substituée à l'aniline : grande sensibilité à la stéréochimie, simplification des conditions opératoires : hydrolyse apparemment plus facile de l'intermédiaire azoté. L'aniline et un dérivé acétylénique conduisent à un anile relativement stable, isolé par LORITCH (4), ou par STAVELY sous sa forme transposée d'anilide (8). L'acétylène lui-même fournit la diéthylène aniline (20). Les exemples d'intermédiaires du type énamine sont beaucoup plus rares (4). Nous pouvons rapprocher les expériences de FREIDLIN et

TABLEAU III

Hydratation des carbinols acétyléniques.

Réactif	Acétylénique	Temps	Température	Cétole	Rendement %
Cl_2Hg — pipéridine.....	(I)	2 h	100°	(VI)	41
— —	(II)	2 h	100°	(VII)	41
— —	(X)	2 h	100°	(XI)	72
— —	(XIII)	2 h	100°		0
$(AcO)_2Hg$ — pipéridine	(I)	2 h	100°	(III)	14
$(AcO)_2Hg$ — AcOEt	(I)	24 h	20°	(III)	60
— —	(II)	24 h	20°	(IV)	72
— —	(X)	24 h	20°	(VIII)	19
— —	(V)	24 h	20°	(IV)	76
Cl_2Hg — aniline	(X)	20 h	80°	(XI)	67
$(p-CH_3C_4H_4SO_2NH)_2Hg$	(X)	72 h	78°	(XI)	30

b) Nous avons effectué sur le 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (X) l'hydratation par la méthode de STAVELY (7) avec l'aniline et le chlorure mercurique. Le rendement est de 67 % en cétole (XI).

L'hydratation par la paratoluène sulfamide mercurique (11) fournit le même cétole (XI), mais le rendement n'est plus que de 30 %.

c) Nous avons enfin mis au point une technique d'hydratation qui permet d'opérer sur des molécules contenant des groupements fragiles aux acides.

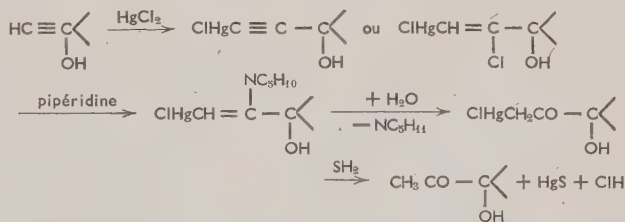
Nous avons pensé modifier les méthodes utilisant l'aniline (en présence de BF_3 , HgO ou Cl_2Hg), en remplaçant cette amine par la pipéridine. Le mode opératoire est très simple.

Le composé acétylénique est dissous dans la pipéridine, en présence du double de son poids de Cl_2Hg . Il apparaît de fines aiguilles. On laisse à 100° 2 h, en agitant occa-

KOCHETKOVA (22) sur l'éthylène avec la pipéridine et Cl_2Hg :



Toutes ces données bibliographiques, jointes à nos résultats expérimentaux, nous suggèrent le mécanisme suivant :



Nous avons vérifié que la pipéridine ne s'additionne pas sur nos carbures acétyléniques. Mais le chlorure mercurique, en solution dans l'éthanol, réagit sur ceux-ci. Le composé chloré formé est instable, et son analyse ne nous indique pas s'il y a eu substitution ou addition. Le tableau III rassemble les résultats des différentes méthodes d'hydratation. Il est à remarquer que le mélange acétate mercurique, pipéridine conduit, avec un mauvais rendement, à un acétate de cétole.

(*) Le complexe entre la pipéridine et Cl_2Hg se décompose à la chaleur avec formation de mercure (21).

(*) Ce mécanisme avait été envisagé pour expliquer l'acétylation des cétoles en 17 (du type 17 α -hydroxy 20-oxo pregnane) qui aurait pu s'effectuer par l'intermédiaire de l'acétate d'énol (17-hydroxy 20-acétoxy pregna-20-ène). Il a été rejeté du fait que dans les conditions de l'acétylation il est impossible d'isoler l'acétate d'énol des 20-oxo-pregnane. Cette objection n'est plus valable dans notre cas puisqu'on suppose qu'un acétate d'énol préexiste.

(**) Un intermédiaire orthoacétate a été avancé par TAUB et coll., (19) pour expliquer la transformation en milieu faiblement basique d'un 20 β -hydroxy 21-acétoxy stéroïde en son isomère 20 β -acétoxy 21-hydroxy, cet intermédiaire étant en équilibre avec les deux isomères.

Les acétates de cétole (préparés par hydratation par l'acétate mercurique des éthynyl carbinols) peuvent être une source de 3 β -acétyl (5 α)androstane. En effet nous avons constaté sur le cas de (IV), que le traitement par le zinc dans les conditions décrites par ROSENFELD (23) conduit au 3 β -acétyl 17 β -acétoxy (5 α)androstane (IX) (l'orientation β provient du réarrangement du complexe énol-zinc intermédiaire).

Préparation des cétones bromées du type



a) Bromuration des cétoles.

La bromuration des cétoles est une opération classique dans la chimie des substances corticales. Elle est conduite habituellement dans l'acide acétique, en présence d'un peu de BrH.

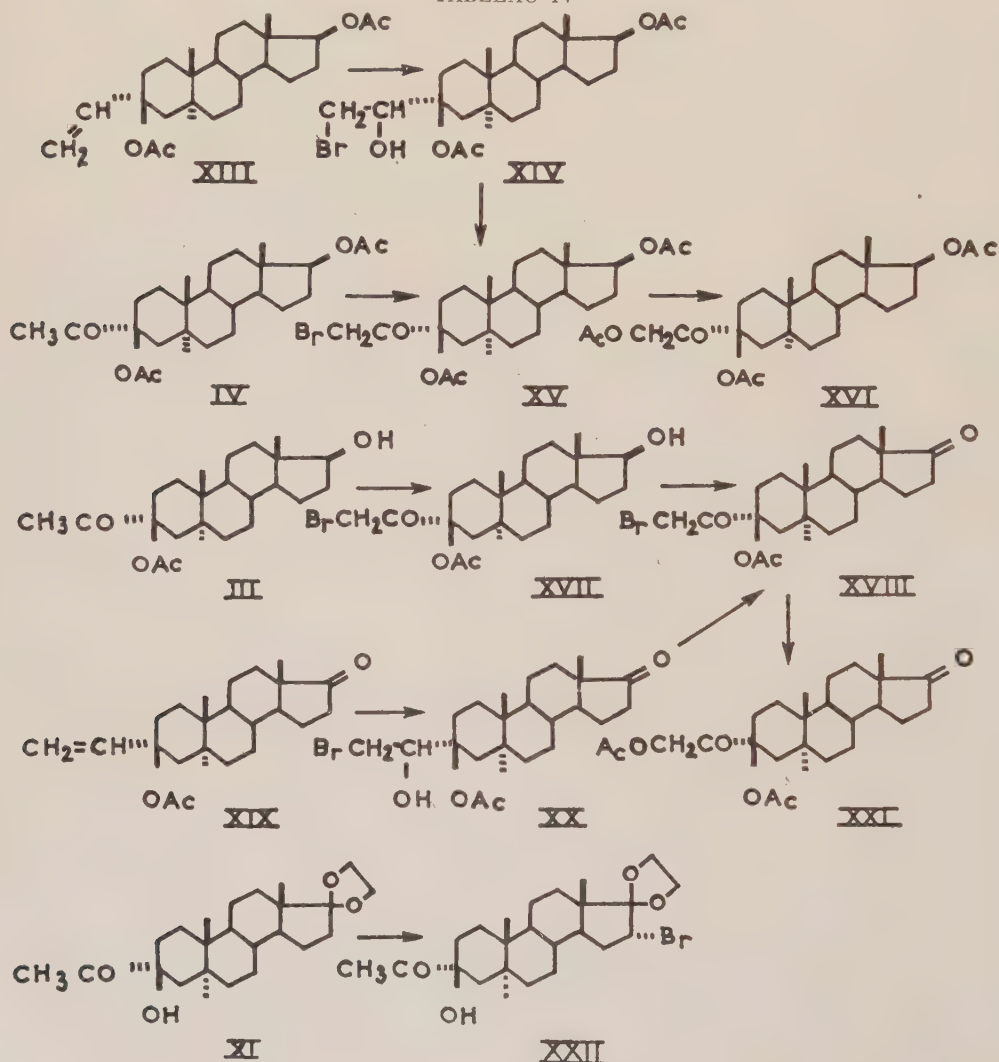
Nous avons adopté comme agent bromant le perbromure de pyridinium C₅H₅N, BrH, Br₂. Ce réactif, préconisé par DJERASSI (24) pour la bromuration des cétones cycliques,

solvant l'acide acétique par le tétrahydrofurane dans lequel le perbromure de pyridinium est soluble et non le bromhydrate de pyridine, ce qui constitue, outre la décoloration, un indicateur commode de fin de réaction.

Nous avons bromé (*) trois cétoles dans ces conditions : les 3 α -acétyl 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy (5 α) androstane (III), 3 α -acétyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α) androstane (IV) et 3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (XI).

Dans les trois cas il se forme un monobromure, respectivement (XVII), (XV) et (XXII), mais alors que les deux premières cétones sont bromées lentement (au bout de plusieurs jours) la bromuration de (XI) est complète en une demi-heure. (XXII) se différencie aussi par la très grande stabilité de son brome qu'il nous a été impossible de substituer par un groupe acétoxy, quelles que soient les conditions opératoires, et de plus, dans les conditions standard d'hydrolyse, le groupement dioxolane n'est pas clivé. Ce comportement tout à fait anormal nous a amené dans ce cas à attribuer une structure différente de celle que nous attendions initialement : la bromuration a eu lieu en α du groupe dioxolane c'est-à-dire en position 16, celle-ci étant touchée la première par rapport à la méthylcétone du noyau A.

TABLEAU IV



est d'un maniement commode, car parfaitement cristallisé et relativement stable. Il est ainsi possible de travailler sur de faibles quantités. Nous avons remplacé comme

(*) La bromuration est lente, même en milieu acétique. Le déclenchement de l'attaque peut être facilité par quelques cristaux de Cl₃Al.

Cette remarque, confirmée par la bromuration rapide du 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane (qui ne comporte pas de fonction cétone libre) a été le point de départ d'un travail sur la bromuration des dioxolanes où il est montré (25) la très grande généralité de cette réaction et sa sélectivité vis-à-vis d'une double liaison ou d'une fonction cétone.

b) Oxydation de bromhydrines.

Nous avons fait appel à une suite de réactions (3) qui a encore pour point de départ un carbinol acétylénique. Celui-ci est acétylé, puis hydrogéné en acétate allylique. L'acide hypobromeux s'additionne sur la double liaison ainsi formée, puis la bromhydrine est oxydée en cétone bromée. La présence d'un groupe acétoxy en position 3 est indispensable au bon déroulement de l'addition de BrOH. Cette remarque est valable pour la chaîne latérale en 17 (3), et NAZAROV a montré dans le cas simple du vinyl cyclohexanol (26) la présence de dibromure si l'on opère sur l'alcool libre.

BrOH est préparé extemporanément à partir de la N-bromoacétamide en solution aqueuse tamponnée par de l'acétate de sodium. Le stéroïde est dissous dans le *t*-butanol légèrement acétique.

Contrairement aux bons rendements observés dans le noyau D, nous n'avons pu dépasser 30 % en produit pur, et des chromatographies ne nous ont pas permis d'identifier les autres produits de la réaction. La même quantité de cétone bromée est obtenue par oxydation de la bromhydrine brute ou purifiée, excluant ainsi des isoméries au niveau de l'hydroxyle.

L'oxydation des bromhydrines pures, avec acétate en 17 (XIV) ou cétone en 17 (XX) est quantitative par CrO₃ dans l'acide acétique, à température ambiante. Les deux bromo cétones (XV) et [(XVIII)] que nous avons ainsi préparées sont identiques à celles obtenues par bromuration des cétoles [(XVIII)] provient de l'oxydation de son analogue (XVII) ayant un hydroxyle en 17)]. Cette identité est une bonne confirmation des structures de tous ces produits.

Acétoxylation des cétones α -bromées.

Le brome d'une bromométhyl cétone, par exemple un brome en position 21, est peu labile et est difficilement remplaçable par un radical acétoxy. Habituellement on préfère préparer l'iodocétone par échange avec INa, et transformer celle-ci en acétate de cétole par chauffage avec l'acétate de sodium dans un solvant comme l'acide acétique. Le procédé a été très amélioré par JOLY et coll. (27) qui transforment directement la cétone bromée en acétoxy cétone par chauffage avec l'acétate de sodium dans la diméthylformamide, solvant à forte constante diélectrique. Nous avons utilisé cette méthode dans des conditions sensiblement analogues (chauffage quelques heures sous azote vers 60°) et avons transformé, avec des rendements convenables, les bromures (XV) et (XVIII) en 3 α -(acétoxy acétyl)3 β ,17 β -diacétoxy (5 α)androstane (XVI) et 3 α -(acétoxy acétyl) 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane (XXI), qui sont des composés comportant une chaîne cortisone en 3 et que nous pouvons considérer avec une grande approximation comme des « inversés » de la 17 α -hydroxydésoxycorticostérone.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Hydratation des acétyléniques par l'acétate mercurique dans l'acétate d'éthyle selon (12).

Procédé général :

1 g d'acétylénique est dissous dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 2 g d'acétate mercurique. On agite quelques heures,

temps au bout duquel l'acétate mercurique est dissous. Selon les cas la solution reste limpide ou se trouble. On laisse reposer de manière à avoir un temps de réaction total de 24 h. On fait barbotter SH₂ dans la solution pendant une demi-heure, filtre sur célite où sur une petite colonne d'alumine.

3 α -acétyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α) androstane (IV).

En partant de 2,5 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (II) et après cristallisation dans 65 cm³ de méthoxy-éthanol on récupère 1,53 g, F = 202-203°, et par addition de 10 cm³ d'eau, un second jet de 0,59 g, F = 199-202°. Rdt = 72 %. Le rendement est de 76 % en partant de 3 α -éthynyl 3 β , 17 β -diacétoxy (5 α) androstane (V). Recristallisé dans le méthoxy-éthanol : lamelles, F = 201-203°. $[\alpha] = +13^\circ \pm 2$ séché sous haut vide pour analyse.

Analyse C₂₅H₃₈O₅ = 418 : Calc. % : C 71,7 H 9,15
Tr. : 72,5 9,3.

3 α -acétyl 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy (5 α) androstane (III).

Préparé à partir de 1 g de 3 α -éthynyl 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α) androstane (I). Par recristallisation dans 20 cm³ de méthoxy-éthanol et 8 cm³ d'eau on récolte 0,70 g paillettes, F = 125°, puis 191-194°. Rdt = 60 %. Recristallisé dans le méthanol aqueux F = 198-201°. $[\alpha] = +16,5^\circ \pm 2$.

Analyse C₂₃H₃₆O₄ = 376 : Calc. % : C 73,4 H 9,6
Tr. : 73,5 9,9.

3 α -acétyl 3 β -acétoxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (VIII).

A partir de 1 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (X). En cristallisant dans le méthanol aqueux il vient 0,80 g, F = 148-163°. Recristallisé en lamelles : 0,40 g, F = 160-161°. Pour analyse : F = 161-163° $[\alpha] = 0^\circ \pm 2$.

Analyse C₂₅H₃₀O₅ = 398 : Calc. % : C 71,7 H 9,15
Tr. : 71,8 9,3

Hydratation des acétyléniques par HgCl₂, pipéridine.

Procédé général :

1 g d'acétylénique est dissous dans la pipéridine (6 à 10 cm³). On rajoute Hg Cl₂ (1 à 2 g). Il cristallise de fines aiguilles qui se dissolvent en général en portant à l'étude à 100° pendant 2 h. Un peu de mercure s'est alors déposé. On rajoute de l'eau. Il y a alors intérêt dans certains cas à chauffer une demi-heure au bain-marie avec ClNH₄ (0,5 g dans 5 cm³ d'eau) pour transformer la résine en un produit dur, facilement essorable. Le produit séché est mis en suspension dans de l'éther (anhydre de préférence s'il s'agit d'un dioxolane) et on fait barbotter SH₂ 1 h. On filtre et chasse.

3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (XI).

4 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (X) dans 24 cm³ de pipéridine et 4 g de Hg Cl₂ fournissent après traitement et cristallisation dans 80 cm³ de cyclohexane 2,97 g, F = 180-189°. Rdt = 72 %. Recristallisé pour analyse dans le méthanol aqueux, F = 197-198° $[\alpha] = -15^\circ \pm 3$.

Analyse C₂₃H₃₆O₄ = 376 : Calc. % : C 73,4 H 9,6
Tr. : 73,1 9,5.

Semicarbazone : F_{inst} = 316°, F = 257-262° (méthoxy-éthanol),

Analyse C₂₄H₃₉O₄N₃ = 433 : Calc. % : C 66,5 H 9,1 N 9,7
Tr. : 66,3 9,3 9,75.

3 α -acétyl 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α) androstane (VI).

1 g de 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α) androstane (I) est traité par 2 g de Cl₂ Hg dans 10 cm³ de pipéridine. On recristallise dans 10 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'eau : 0,43 g, F = 216° puis 220-225°. Rdt = 41 %. Cristallisé en fins cristaux dans le benzène. F = 215, puis 226°, $[\alpha] = +15^\circ \pm 1$.

Analyse C₂₁H₃₄O₃ = 334,5 : Calc. % : C 75,4 H 10,25
Tr. : 74,9 10,1.

Spectre IR : (OH) vers 3 300 cm⁻¹, (CO) vers 1 700 cm⁻¹, 1 150 cm⁻¹; 1 050 cm⁻¹.

Saponification du 3 α -acétyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α) androstane (IV).

125 mg sont chauffés à reflux dans 5 cm³ de méthanol avec 0,20 cm³ de lessive de soude pendant 1 h. On précipite 100 mg

F = 218, puis 226° de 3 α -acétyl 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α) androstane (III).

3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α) androstane (XII).

170 mg de 3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (XI) sont hydrolysés par le procédé standard. On précipite par l'eau 140 mg, F = 212-214°. Recristallisé dans le méthanol F = 213-214°. $[\alpha]_D^{25} = +83,5^\circ \pm 2,5$.

Analyse $C_{21}H_{32}O_3$ = 332 : Calc. % : C 75,9 H 9,7
Tr. : 75,8 9,6.

3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (VII).

1 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17 β -acétoxy (5 α) androstane (II) dans 10 cm³ de pipéridine avec 2 g de HgCl₂ donne après traitement et cristallisation dans 20 cm³ d'éthanol et 15 cm³ d'eau, 0,75 g, F = 145-150°; recristallisé dans 22 cm³ de cyclohexane, 0,43 g aiguilles, F = 185-187°. Rdt = 41%. Recristallisé dans le cyclohexane F = 187,5-188,5° $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ \pm 2$ (C = 1,3).

Analyse $C_{23}H_{36}O_4$ = 376 : Calc. % : C 73,4 H 9,6
Tr. : 73,3 9,8.

Hydratation par le mélange acétate mercurique-pipéridine.

1 g de 3 α -éthynyl 3 β , 17 β -dihydroxy (5 α) androstane (I) dans 9 cm³ de pipéridine et 2 g d'acétate mercurique, traité selon la méthode employant HgCl₂, et après plusieurs cristallisations donne 0,15 g, F = 183-189° de 3 α -acétyl 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy (5 α) androstane (III) impur. Les eaux-mères n'ont pas été étudiées.

Hydratation par HgCl₂, aniline selon (8).

1 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (X) est chauffé pendant 20 h avec agitation dans 50 cm³ de benzène et 10 cm³ d'eau avec 0,26 g d'aniline et 1,5 g de HgCl₂. On rajoute 30 cm³ d'eau, chasse le benzène et fait passer SH₂ après avoir ajouté 500 mg de CO₂HNa. Après traitement et chromatographie sur alumine on récupère 713 mg (67 %) de cétole dioxolane (XI) F = 196-198°.

Hydratation par la p-toluènesulfamide mercurique selon (11).

390 mg de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (X) sont chauffés à reflux dans 20 cm³ d'éthanol à 96° avec 590 mg de p-toluènesulfamide mercurique, pendant 72 h. On filtre sur alumine + célite, puis on fait passer SH₂ et filtre. On cristallise dans l'éthanol aqueux : 197 mg, F = 195-198° (Rdt = 30 %) de cétole dioxolane (XI).

3 β , 17 β -diacétoxy 3 α -(bromoacétyl) (5 α) androstane (XV).

Le cétole (IV) est dissous dans son poids de T.H.F., avec un équivalent (+ 5 %) de perbromure de pyridinium et éventuellement du chlorure d'aluminium (1 mg/30 mg de cétole). Après trois jours la solution est décolorée presque complètement, et le bromhydrate de pyridine a précipité. On étend par beaucoup d'eau et essore un produit F = 144-147,5°. (Rendement quantitatif.) L'échantillon pour analyse a été obtenu après chromatographie sur alumine neutre avec élution à l'hexane. Cristallise en aiguilles plates dans l'hexane F = 150,5-151,5°. $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ \pm 2$.

Analyse $C_{26}H_{37}O_5Br$ = 497,5 :

Calc. % : C 60,35 H 7,5 Br 16,1
Tr. : 60,35 7,4 16,0.

3 α -(acétoxy acétyl) 3 β , 17 β -diacétoxy (5 α) androstane (XVI).

1,22 g de bromure brut (XV) sont chauffés à 85° pendant 7 h avec agitation continue dans 12,5 cm³ de diméthylformamide avec 0,62 g d'acétate de sodium. On précipite par de l'eau, essore et chromatographie sur alumine neutre. On élue par un mélange hexane-benzène (1/1) le triacétate, souillé dans les premières fractions d'un peu de bromure. Après cristallisation dans l'hexane on récupère 367 mg (31 %) de produit F = 142-152°. Cristallisé pour analyse dans l'hexane en fins cristaux se transformant en plaquettes F = 153-155°. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ \pm 2$.

$C_{27}H_{40}O_7$ = 464 : Calc. % : C 68,0 H 8,8
Tr. : 68,4 8,5.

3 α -(bromo-2' hydroxy-1' éthyl-1') 3 β , 17 β -diacétoxy (5 α) androstane (XIV).

500 mg de 3 α -vinyl 3 β , 17 β -diacétoxy (5 α) androstane (XIII) sont mis en suspension dans 5,5 cm³ d'alcool t-butylque et 0,6 cm³

d'acide acétique. On ajoute à ce mélange 210 mg de N-bromo-acétamide et 206 mg de CH₃COONa, 3 H₂O dissous dans 1,8 cm³ d'eau. On agite pendant 5 h et on laisse reposer une nuit. On ajoute un grand excès d'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée deux fois à la soude N glacée, deux fois à l'eau, séchée et chassée.

Par recristallisation du produit brut dans 9 cm³ de méthanol, on isole 155 mg F(décomp.) = 181-188°. F_{inst} = 208°. Une seconde cristallisation dans le méthanol donne un produit F = 181-190°, F_{inst} = 208°. $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ \pm 1,5$.

Analyse $C_{25}H_{35}BrO_6$ = 499,5 : Calc. % : C 60,1 H 7,9 Br 16,0
Tr. : 60,0 8,0 16,1

Oxydation de (XIV) : 468 mg de bromhydrine brute (XIV) sont dissous dans 4,5 cm³ d'acide acétique. On ajoute 375 mg de CrO₃ et on agite pendant 2 h; on laisse reposer une nuit. Après addition d'eau, on extrait deux fois à l'éther, lave plusieurs fois au bicarbonate de sodium à 5 % et à l'eau.

On chromatographie sur alumine et élue avec le mélange hexane/10 % benzène un produit qui après cristallisation dans l'hexane fournit 36 mg, F = 151,5-153°, identique à la cétone bromée (XV).

Bromuration du 3 α -acétyl 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane (XI).

900 mg de cétole (XI) sont dissous dans 27 cm³ de dioxanne. On rajoute 757 mg de perbromure de pyridinium qui se solubilise mal. On agite. Il y a rapidement dégagement de BrH et décoloration totale. Après 20 mn on reprend par une solution de bicarbonate de sodium, dilue et essore. On cristallise dans 12 cm³ de dioxanne et 9 cm³ d'eau. On essore 562 mg, F = 226-235° (Rdt = 52 %). Pour analyse : F = 236-238°, F_{inst} = 241°. $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ \pm 2$.

Analyse $C_{23}H_{35}O_4Br$ = 455 : Calc. % : C 60,65 H 7,75 Br 17,55
Tr. : 59,8 7,5 18,6

Le groupement dioxolane n'est pas hydrolysable dans les conditions usuelles et l'atome de brome n'est pas substituable, même en faisant agir la soude. Le brome se trouve en position 16 α (XXII) (25).

3 α -(bromoacétyl) 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy (5 α) androstane (XVII).

1,5 g de cétole (III) dans 15 cm³ de T.H.F., sont abandonnés 3 j. avec 1,34 g de perbromure de pyridinium et 50 mg de Cl₃Al. On étend d'eau, essore et cristallise dans un mélange cyclohexane-benzène : 1,32 g F = 182-187°. (Rdt = 73 %). Difficilement purifiable.

3 α -(bromo-2' hydroxy-1' éthyl-1') 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α) androstane (XX).

400 mg de 3 β -acétoxy 3 α -vinyl 17-oxo (5 α) androstane (XIX) sont dissous à chaud dans 3 cm³ d'alcool t-butylque et 0,6 cm³ d'acide acétique. Après refroidissement on ajoute 71 mg de N-bromoacétamide et 75 mg de CH₃COONa, 3 H₂O dans 4 cm³ d'eau. Il y a une précipitation temporaire. On ajoute encore deux fois à 1 h d'intervalle 147 mg de N-bromoacétamide (25 % d'excès au total) et 160 mg de CH₃COONa, 3 H₂O dans 0,8 cm³ d'eau. On laisse reposer ensuite pendant 3 h. On ajoute un grand excès d'eau, on extrait deux fois à l'éther. La phase étherée est lavée deux fois à la soude N glacée, deux fois à l'eau, séchée et chassée. On cristallise dans 10 cm³ méthanol. On isole 142,5 mg (28 %), F = 184-192° (décomp.). Puis par addition d'eau : 164 mg (33 %), F = 163-166° (décomp.).

On recristallise pour analyse dans le méthanol. F = 184-192° (décomp.) $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ \pm 1$.

Analyse $C_{23}H_{35}BrO_4$ = 455 : Calc. % : C 60,65 H 7,7 Br 17,5
Tr. : 60,1 8,0 17,0

3 α -(bromoacétyl) 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α) androstane (XVIII).

124 mg de CrO₃ (4 mol.), sont dissous dans 6 cm³ d'acide acétique. On ajoute 142 mg de bromhydrine (XX) et on laisse reposer à la température ordinaire pendant 48 h.

L'acide acétique est chassé sous vide au bain-marie à 35°. On reprend par l'eau, extrait trois fois à l'éther. La phase étherée est lavée au bicarbonate, à l'eau, séchée. On obtient 112 mg, F = 219-223°. Par recristallisation dans 12 cm³ de méthanol on isole 41 mg, F = 225-227°. $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ \pm 3$.

Analyse $C_{23}H_{33}BrO_4$ = 453 : Calc. % : C 60,9 H 7,3 Br 17,6
Tr. : 60,8 7,4 17,4

Oxydation de la bromhydrine brute:

On ajoute le produit brut provenant de l'action de 494 mg de N-bromoacétamide sur 400 mg de 3 β -acétoxy 3 α -vinyl 17-oxo (5 α) androstane à une solution de 435 mg de CrO₃ (4 moles) dans 15 cm³ d'acide acétique distillé. On laisse reposer 48 h. Après le traitement habituel, on isole 446 mg d'un produit brut qui, recristallisé dans 10 cm³ de méthoxyéthanol et 3 cm³ d'eau fournit 155 mg (31 %) F = 223-226°.

Cette même bromocétone (XVIII) peut être préparée par oxydation du 3 α -(bromoacétyl) 3 β -acétoxy 17 β -hydroxy (5 α) androstane (XVII). 8,15 g dans 1 l d'acétone sont traités par 4,4 cm³ de solution sulfurique de CrO₃ (13,36 g dans 11,5 cm³ SO₄H₂, et complété à 100 cm³ par de l'eau). On étend par 4 l d'eau et cristallise dans le méthoxy-éthanol: 3,01 g = 218-221°, puis 0,97 g, F = 205-208°.

3 α (acétoxy acétyl) 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α) androstane (XXI).

1,23 g de bromocétone (XVIII) sont chauffés avec agitation, sous azote, 2 h 30 dans 17 cm³ de diméthylformamide avec

640 mg d'acétate de sodium anhydre. On précipite par l'eau et essore. On chromatographie sur alumine neutre et élue, par un mélange cyclohexane-benzène, 609 mg, F = 134-142°. Recristallisé dans l'éthanol aqueux: 400 mg (34 %) F = 142-144°. Produit analytique: F = 144-145°. $[\alpha] = +63^\circ \pm 3$.

Analyse C₂₅H₃₆O₆ = 432: Calc. %: C 69,4 H 8,4
Tr. : 69,3 8,5.

Spectre IR: 2 bandes dans la région 1 710 cm⁻¹; 1 740 cm⁻¹ (CO); 1230 cm⁻¹ (C — O acétate); 1 050 cm⁻¹, 1 025 cm⁻¹.

Préparation du 3 β -acétyl 17 β -acétoxy (5 α) androstane (IX).

0,20 g de 3 α -acétyl 3 β ,17 β -diacétoxy (5 α) androstane (IV) sont traités selon (24) par le zinc et l'acide acétique. On précipite par l'eau 0,16 g, F = 117-123°, recristallisés deux fois dans le méthanol aqueux. Rdt = 63 mg, F = 129-131°. $[\alpha] = +11,5^\circ \pm 3$, identique à un échantillon authentique de (IX).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) H. C. BROWN, J. H. BREWSTER et H. SCHECHTER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 467.
- (2) R. B. MOFFETT et D. I. WEISBLAT, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 2183.
- (3) J. SALOMON et T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta*, 1947, **3**, 1616.
- (4) J. A. LORITSCH et R. V. VOGT, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 1462.
- (5) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1940, **62**, 489.
- (6) M. W. GOLDBERG et R. AESCHBACHER, *Helv. chim. Acta*, 1939, **22**, 1188.
- (7) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1941, **63**, 3127.
- (8) C. W. SHOPPEE et D. A. PRINS, *Helv. chim. Acta*, 1943, **26**, 185.
- (9) H. E. STAVELY, *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 79.
- (10) M. W. GOLDBERG et A. R. AESCHBACHER, *Helv. chim. Acta*, 1939, **22**, 1185.
- (11) M. W. GOLDBERG, R. AESCHBACHER et E. HARDEGGER, *Helv. chim. Acta*, 1943, **26**, 680.
- (12) L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG et F. HUNZIKER, *Helv. chim. Acta*, 1939, **22**, 707.
- (13) Ch. MOUREU et R. DELANGE, *C. R. Acad. Sciences*, 1903, **136**, 753.
- (14) H. B. HENBEST et E. R. H. JONES, *J. chem. Soc.*, 1950, 3628.
- (15) Ch. MOUREU et I. LAZENNEC, *Bull. Soc. chim.*, 1906, **35**, 1190.
- (16) W. W. MYDDLETON, A. W. BARRETT et J. H. SEAGER, *J. amer. chem. Soc.*, 1930, **52**, 4405.
- (17) R. B. TURNER, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 3491.
- (18) S. WINSTEIN, *Bull. Soc. chim.*, 1951, C.55.
- (19) D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER et N. Z. WENDLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 3291.
- (20) N. S. KOSLOV, B. DINABURSKAYA et T. RUBINA, *J. gén. chem. (U.R.S.S.)*, 1936, **6**, 1349.
- (21) VARET, *C. R. Acad. Sciences*, 1892, **115**, 880.
- (22) R. K. FREIDLINA et N. S. KOCHETKOVA, *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S. sci. Chim.*, 1945, **128**; *Chem. Abstr.*, 1946, **40**, 3450.
- (23) R. S. ROSENFELD, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 5540.
- (24) C. DJERASSI et C. R. SCHOLZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 417.
- (25) A. MARQUET, H. B. KAGAN, M. DVOULAITZKY, L. MAMLOK, C. WEIDMANN et J. JACQUES, *C. R. Acad. Sciences*, 1959, **248**, 984.
- (26) I. N. NAZAROV et A. A. AKHREM, *J. Tsch. Chem.*, 1956, **26**, 88, 1186; *Chem. Zentr.* 1958, **129**, 8621.
- (27) R. JOLY, J. WARNANT et G. NÔMINÉ, *Bull. Soc. chim.* 1957, 330.

CHAPITRE V

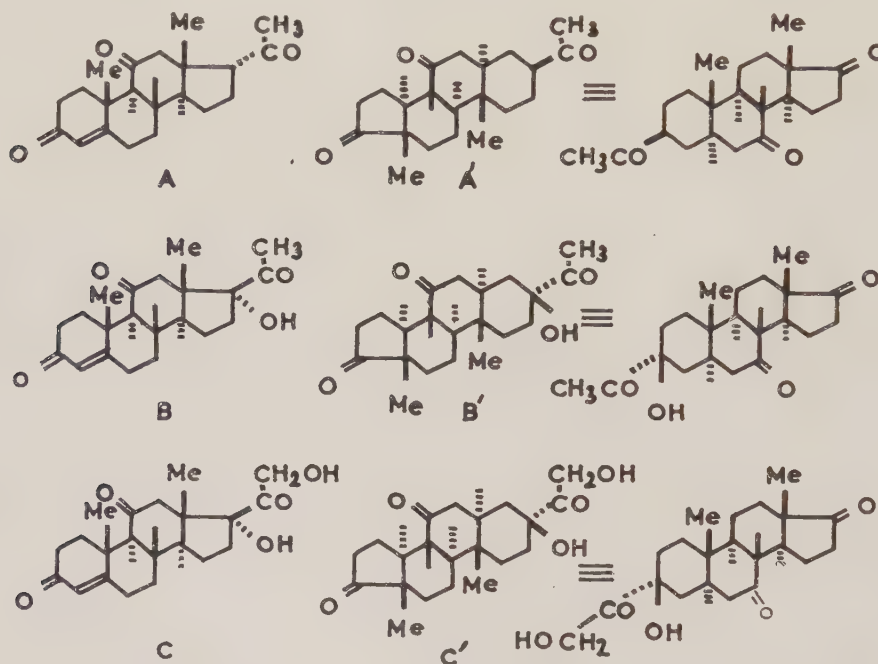
« INVERSÉS » DE STÉROIDES OXYGÉNÉS EN 11

Dérivés de l'androstane ayant un oxygène en position 7.

Poursuivant notre étude des composés pouvant être considérés comme des antipodes optiques de stéroïdes modifiés, et mettant à profit les méthodes de synthèses précédemment mises au point, nous nous sommes fixés pour but la préparation de dérivés de l'androstane qui, selon nos conventions, sont des modèles « inversés » de la 11-oxo 17-isoprogesterone (A) (*), de la 21-désoxy-cortisone (B) (**) et de la cortisone (C) (tableau I).

Grâce à la double liaison 5-6 présente dans de nombreux stéroïdes très accessibles, il est facile de placer une fonction cétone en 7 (ce qui n'est pas le cas pour la position 11). Les dérivés de l'androsta-5-ène traités dans l'acide acétique par l'acide chromique fournissent le mélange des produits résultant de la coupure oxydante ou de l'oxydation allylique (3, 4).

TABLEAU I



Les composés que nous décrivons répondent aux formules A', B' et C' (ces deux derniers obtenus sous forme d'acétates).

Notre matière première de départ est le 3,7,17-trioxo (5 α) androstane, dans lequel les positions 7 et 17 ont été sélectivement « bloquées » de façon à ne laisser libre que le carbonyle en 3 auquel nous faisons subir les transformations précédemment étudiées sur les composés dépourvus d'oxygène en 7. Le 3-oxo 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane, dont nous décrivons la préparation et les problèmes qu'elle pose, a été éthynylé. La chaîne éthynyle a ensuite été transformée en chaîne acétyle, mono et dihydroxy acétonique. Cette suite de réactions est schématisée dans les tableaux I, II et III.

(*) Décrit dans un brevet américain (1), sans mention d'essais biologiques.

(**) Préparé par KRITCHEVSKY et coll. (2), il est dépourvu d'action sur l'arthrite rhumatoïdale.

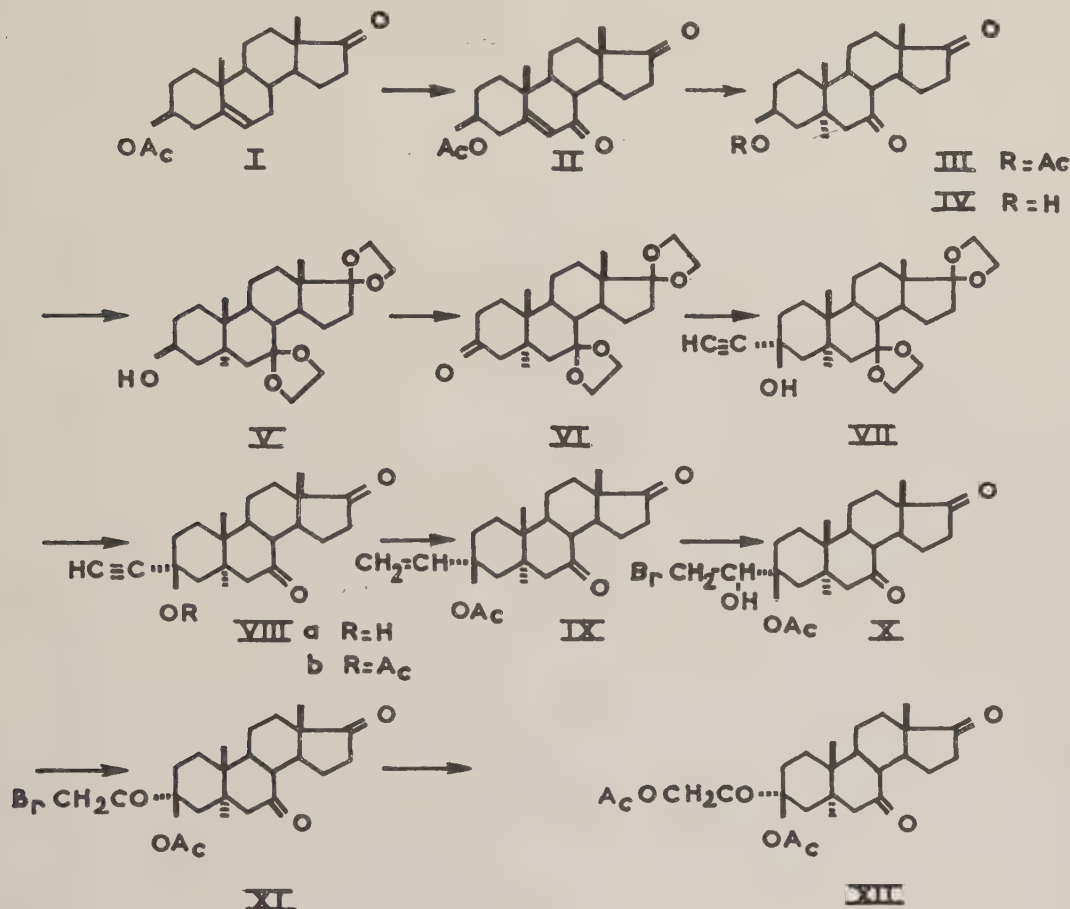
OPPENHAUER et OBERAUCH (5) donnent une méthode plus douce et plus spécifique d'obtention des cétones éthyléniques utilisant le chromate de tertibutyle en solution dans CCl_4 en présence d'acide et d'anhydride acétique. LOGEMAN (6) ayant déjà appliqué cette oxydation à l'acétate de déhydroisoandrosterone (I), nous avons reproduit ses expériences et sommes arrivés à un rendement de 57 % en 3 β -acétoxy 7,17-dioxy androsta-5-ène (II). L'opération est rendue compliquée par les quantités considérables de solvants mis en jeu. Pendant ce travail, MARSHALL et coll. (7) ont publié un mémoire sur l'oxydation des stéroïdes éthyléniques par le chromate de sodium dans l'acide et l'anhydride acétique. Nous avons transposé et mis au point cette technique pour l'exemple qui nous intéresse. L'acétate de déhydroisoandrosterone (I) est laissé une nuit à 35° avec un excès de chromate de sodium dans l'acide acétique et l'anhydride acétique. Le rendement est de 65 % (après réoxydation des eaux-mères).

Le 3 β -acétoxy 7,17-dioxy-androsta-5-ène (II) est trans-

formé en 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (III): Cette hydrogénation est conduite dans l'éthanol avec le palladium sur noir comme catalyseur (Rdt = 80 %). Les

par le glycol et l'acide *p*-toluène sulfonique dans le benzène avec distillation azéotropique et recyclage du benzène séché sur SO₄Na₂. En suivant un mode opératoire très strict.

TABLEAU II (formules I à XII)



essais avec le rhodium sur noir ont été moins satisfaisants (Rdt = 67 %), et le platine ne nous a donné que des mélanges.

L'acétate (III) est saponifié quantitativement en 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (IV), transformable par oxydation en 3,7,17-trioxo (5 α)androstane (XIII). Les oxydations qui sont les plus satisfaisantes sont celles effectuées selon la méthode DJERASSI (8) (CrO₃, SO₄H₂, acétone) ou par le complexe CrO₃, pyridine.

Les rotations moléculaires des trois dérivés 7-oxo de la série (5 α) [(III), (IV), (XIII)] sont en accord avec le calcul (voir partie expérimentale).

Cétalisation des 7,17-dioxo stéroïdes.

En possession du 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (IV) ou de son acétate (III) nous avons choisi de protéger les carbonyles en 7 et 17 à l'état de dioxolanes avant de faire apparaître en 3 la fonction cétone destinée à être éthylnylée (*).

Le 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (IV) est traité

basé sur les essais systématiques qui seront décrits plus loin, le 3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (V) est préparé régulièrement avec un très bon rendement.

Le 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (III) est cétalisé dans les mêmes conditions en 3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (XIV).

L'oxydation de (V) par le complexe CrO₃-pyridine fournit le 3-oxo 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (VI), éthylnylé en 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (VII).

L'obtention, avec des rendements satisfaisants, des bisdioxolanes précédents ne va pas sans difficulté. Nous avons été ainsi conduits à étudier quelques-uns des facteurs qui influent sur leur préparation et leur purification.

a) Facteurs intervenant dans la formation de bisdioxolanes 7,17.

Le mode opératoire que nous avons appliqué avec succès à la dioxolanation du 3 β -hydroxy 17-oxo (5 α)androstane (distillation azéotropique pendant 16 h en présence de benzène et de glycol avec 25 mg d'acide *p*-toluène sulfonique par gramme de cétone), appliqué au cas du 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane [[α]_D = + 10] ne conduit qu'à un mélange à partir duquel nous avons pu cependant isoler par chromatographie le bisdioxolane cherché [α]_D = - 23. Dans cette première expérience, le pouvoir rotatoire du mélange réactionnel en fin d'opération (en solution benzénique) avait un [α]_D = + 1°.

(*) Dans le même but on aurait pu envisager de transformer le 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane en 3-oxo 7,17-dihydroxy (5 α)androstane (ou en diacétates correspondants). Cette voie n'a pas été retenue: les réductions d'une fonction cétone en 7 sont en effet peu stéréospécifiques, que ce soit en présence de catalyseurs (9) ou de borohydrure de sodium (10).

Dans une seconde série d'expériences, les conditions précédentes restant sensiblement identiques (20 h de chauffage mais avec 50 mg d'acide *p*-toluène sulfonique par gramme de dicétone), le pouvoir rotatoire final est nettement négatif $[\alpha]_D = -15$ à -20° . Le corps cherché est alors isolé avec un rendement de 65 %.

Ces premiers essais suggèrent que l'acide *p*-toluène sulfonique ne joue pas un rôle strictement catalytique. HERZOG et coll. (11) ont d'ailleurs signalé une disparition d'acide au cours de telles réactions et montré sur l'exemple du 3,17-dioxo androsta-4-ène l'influence très nette de quantités croissantes de catalyseur sur la nature des produits de cétalisation; il est possible d'obtenir à volonté le monodioxolane en 3, le bisdioxolane 3-17 et enfin le monodioxolane en 17.

Dans une troisième série d'essais, en portant cette fois la quantité de catalyseur à 75 mg par gramme de dicétone, nous avons suivi l'évolution de la réaction par des mesures de pouvoir rotatoire en fonction du temps. La courbe obtenue (fig. 1) montre que le pouvoir rotatoire atteint un minimum après environ 2 h de chauffage. L'addition d'une nouvelle quantité de catalyseur (33 mg/g) après 20 h provoque rapidement une élévation très forte du pouvoir rotatoire (supérieur à celui du corps initial).

Dans les conditions de l'essai précédent, si l'on isole le bis-dioxolane formé après 4 h de chauffage le rendement en produit pur est régulièrement de 80 %.

Nous n'avons pas spécialement étudié la nature des produits dont la formation à partir du bisdioxolane cherché est révélée par la remontée du pouvoir rotatoire observée sur la courbe (fig. 1). Il pourrait s'agir soit de composés résultant d'une déshydratation en 3 (la contribution d'une double liaison 2-3 est fortement positive), soit de produits partiellement décétalisés, selon un processus analogue à celui observé par HERZOG et coll.

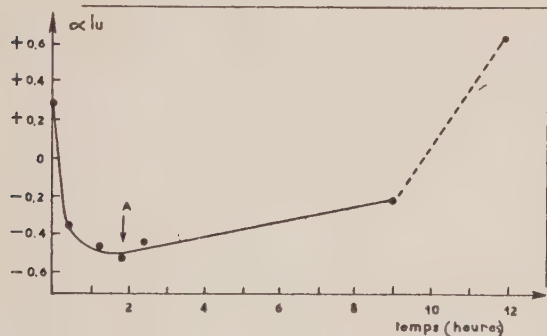


Fig. 1. — Variations du pouvoir rotatoire au cours de la dioxolane du 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane. Au point A la formation du dicétal est maximale.

Sur ce dernier point nous avons fait quelques observations qui méritent d'être rapportées.

b) Décétalisation sélective des 7-17-bisdioxolanes.

Au cours de la mise au point qui précède nous avons fortuitement constaté que le 3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (XIV), par recristallisation dans le méthoxy-éthanol se transforme partiellement en un composé nouveau $[\alpha]_D = +40$ dont l'analyse correspond à celle d'un monodioxolane. On peut aisément concevoir que les alcools (par suite de traces d'acidité qu'ils contiennent) soient capables de détruire certains dioxolanes; c'est ce qui explique sans doute l'emploi fréquent du mélange éthanol-pyridine comme solvant de recristallisation de certains cétales stéroïdes. Mais il s'agissait, dans le cas qui nous intéresse, d'une décétalisation sélective qui posait le problème de la fragilité relative des dioxolanes en position 7 et 17.

Nous avons tout d'abord démontré la structure du monodioxolane obtenu à partir du 3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane. Le composé inconnu est réduit par le borohydrure de potassium puis saponifié et décétalisé; on obtient finalement le 3 β ,17 β -dihydroxy 7-oxo (5 α) androstane (XVII), identique à un échantillon authentique (13).

Cette démonstration chimique de la décétalisation sélective en 17 est d'ailleurs confirmée, ainsi que nous le verrons, par la comparaison des rotations moléculaires des divers monodioxolanes que nous avons obtenus à la suite de l'étude de cinétique que nous avons entreprise, et par les spectres I.R.

La décomposition du 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (VII) en dicétone (VIII a) par chauffage dans l'acétone aqueuse avec un peu d'acide *p*-toluène sulfonique fournit une preuve directe d'un stade intermédiaire. En effet après quelques minutes de chauffage il apparaît un précipité qui se redissout. En stoppant la réaction à ce moment on isole avec un rendement de 25 % le 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-oxo 7-éthylènedioxy (5 α) androstane.

La cinétique de décomposition du 3 β -acétoxy 7,17-bisdioxolane (5 α)androstane (XI) dans le dioxanne aqueux légèrement sulfurique peut être suivie par l'évolution du pouvoir rotatoire en fonction du temps et met en évidence la formation d'un composé dextrogyre qui disparaît lentement (fig. 2). En s'arrêtant, après 3 h c'est-à-dire au maximum de la courbe on isole avec un rendement de 70 % le 3 β -acétoxy 17-oxo 7-éthylènedioxy (5 α)androstane, qui est saponifié et oxydé en 3,17-dioxo 7-éthylènedioxy (5 α) androstane (XIX).

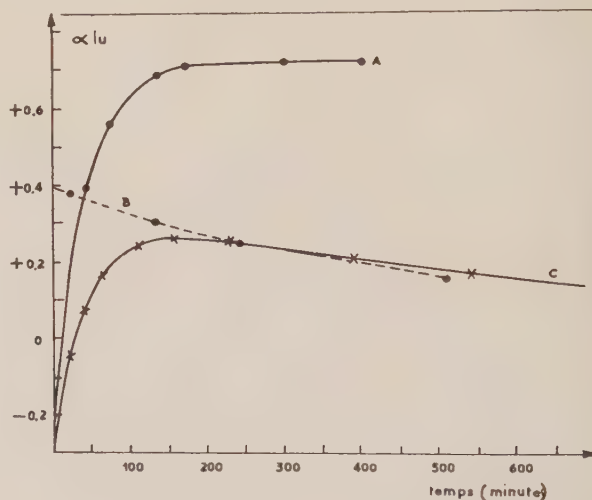


Fig. 2. — Variations du pouvoir rotatoire au cours de la décétalisation du 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy(5 α)androstane (courbe A), du 3 β -acétoxy 7-éthylènedioxy 17-oxo (5 α)androstane (courbe B) et du 3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (courbe C).

La comparaison des vitesses de décomposition des composés comportant une seule fonction dioxolane soit en position 7, soit en position 17, explique les résultats précédents. Le 3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α)androstane a, dans les conditions indiquées précédemment, un temps de demie réaction d'environ 35 mn, cette valeur étant de 240 mn pour le 3 β -acétoxy 17-oxo 7-éthylènedioxy (5 α)androstane (XV). La réaction est du 1^{er} ordre ainsi que le montre le calcul des constantes de vitesse qui sont dans le rapport de 10 à 1. L'écart entre les vitesses d'hydrolyse est suffisamment important pour qu'on puisse s'arrêter à la monocétone en 17.

TABLEAU III

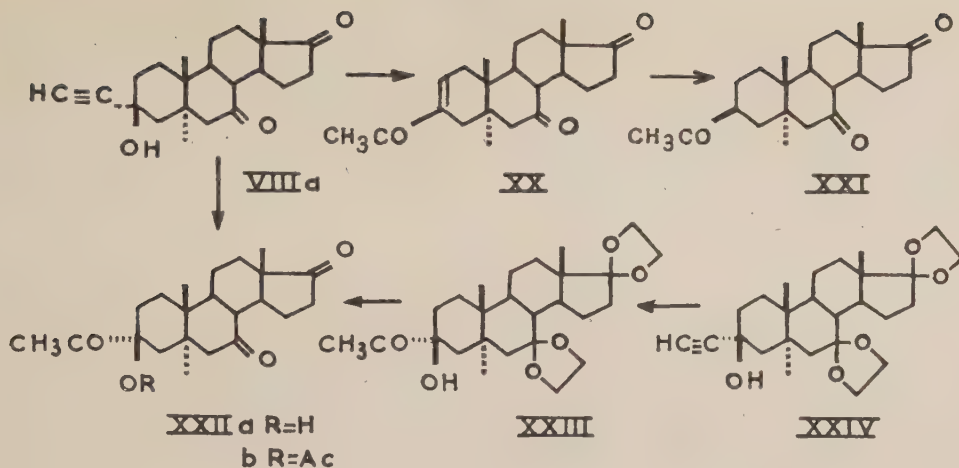
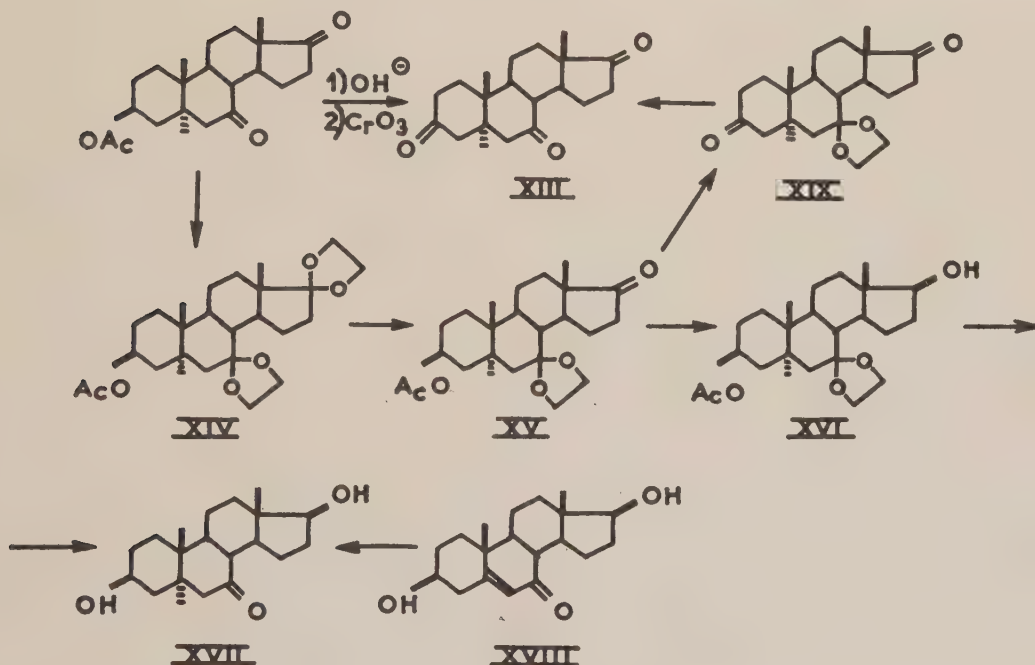


TABLEAU IV



Ces résultats confirment les expériences de NEWMAN (12) qui a comparé la cinétique d'hydrolyse de cétales cycliques de diverses cyclohexanones et cyclopentanones. La réaction est plus rapide si le cycle est pentagonal, et des calculs théoriques lui ont montré la possibilité d'hydrolyse sélective dans une molécule comportant à la fois une cétone cyclohexanique et une cétone cyclopentanique.

TABLEAU V

Rotations moléculaires de dioxolanes en 7 et 17.

fonction en 3	[M] 7,17-bisdioxolane	[M'] monodioxolane	$\Delta M = [M] - [M']$
OAc	— 126	+ 192	— 318
H	— 88	+ 215	— 303
$\text{C}\equiv\text{CH}$	— 206	+ 110	— 316
OH			

Des données concernant les rotations moléculaires des bisdioxolanes-7,17 et des monodioxolanes-7 sont rassemblées dans le tableau V. La valeur trouvée pour l'incrément correspondant au passage dioxolane $\rightarrow$ cétone en position 17 ($\Delta = -300$) correspond parfaitement à la valeur calculée ($\Delta = -290$) à partir d'autres corps ne possédant pas de fonction dioxolane en 7 (13).

Les spectres IR de ces trois monodioxolanes (pastille de KBr) présentent la bande à 1740 cm^{-1} caractéristique de la fonction cétone en 17. Nous remercions M. WEINMAN pour cette détermination.

Introduction d'une chaîne acétylénique en 3, ses transformations.

L'éthynylation du 3-oxo 7,17-biséthylènedioxy (5 α)androstane (VI) a été effectuée selon deux méthodes précédemment décrites. En présence de *t*-amylate de potassium, le rendement est de l'ordre de 65 à 70 % et il est possible

d'isoler par chromatographie le stéréoisomère de (VII) (rendement environ 10 %) sous forme amorphe mais cristallisant après décétalisation en 3 β -éthynyl 3 α -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane.

Nous admettons que le produit principal (XIV) possède la chaîne éthyne orientée en α par analogie avec les modèles sans oxygène en 7.

La transposition de Meyer et Schuster du 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (VIII a) conduit à la cétone éthylénique (XX) avec un rendement de 60 à 65 %, supérieur à celui observé sur le 3 α -éthynyl 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α)androstane (41 %). La double liaison est supposée être en 2-3, toujours par analogie avec les composés dépourvus d'oxygène en 7.

Le 3-acétyl 7,17-dioxo (5 α)androsta-2-ène (XX) est hydrogéné en présence de palladium sur noir en 3 β -acétyl 7,17-dioxo (5 α)androstane (XXI).

Le 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (VIII a), hydraté par l'acétate mercurique dans l'acétate d'éthyle fournit le 3 α -acétyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (XXII b). L'hydratation par le procédé faisant appel au chlorure mercurique et la pipéridine transforme le 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-biséthylénedioxo (5 α)androstane (XXIV) en cétole correspondant (XXIII), qui par hydrolyse des fonctions dioxolanes fournit le 3 α -acétyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (XXII a).

Préparation d'une cortisone « inversée » (tableau II).

Nous avons vu précédemment que l'action du brome sur un composé comportant une fonction dioxolane en 17 et une chaîne cétole en 3 ne conduisait pas, comme on pouvait s'y attendre, à l'obtention de la cétone bromée en 3, mais au dérivé bromé en α de la fonction cétole en 17 [voir aussi (14)]. Cette circonstance défavorable, constatée au cours même de ce travail, nous a obligé à envisager une autre voie d'obtention de la cétone bromée du type (XI) dernière étape avant la cortisone « inversée » (XII).

Le 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (VIII a) est acétylé en 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (VIII b) puis semi-hydrogéné en 3 α -vinyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (IX) avec des rendements supérieurs à 80 %.

L'acétate allylique (IX) est transformé en bromhydrine (X) par mise en œuvre de BrOH (15). Le rendement de cette opération est mauvais, malgré différentes variantes apportées au mode opératoire. Pour améliorer le rendement il est préférable d'oxyder directement le produit brut, difficilement purifiable, en cétone bromée (XI) qu'une chromatographie permet d'obtenir pure avec un rendement de 30 % pour les deux opérations.

La bromocétone (XI), traitée selon la méthode de Joly et coll. (16) par l'acétate de sodium dans la diméthylformamide, fournit finalement le 3 α -acétoxy-acétyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (XII), purifié dans de bonnes conditions par chromatographie sur silice.

Cette première approximation d'une cortisone « inversée » (XII) est l'aboutissement d'une série de douze réactions à partir de l'acétate de déhydroisoandrosterone.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

3 β -acétoxy 7,17-dioxo androsta-5-ène (II).

MÉTHODE A : Oxydation de l'acétate de déhydroisoandrosterone (I) par le chromate de tertibutyle [selon LOGEMANN (6)].

15 g d'acétate de déhydroisoandrosterone (I) sont dissous dans 60 cm³ de CCl₄. On maintient à 50° et on ajoute en 1 h sous une bonne agitation, 430 cm³ d'une solution de chromate de *t*-butyle dans CCl₄ préparée la veille à partir de 60 g de CrO₃. On chauffe 1 h 30 à 55-60° et on ajoute, toujours à cette température, 60 cm³ d'anhydride acétique, et après 1 h 30, 90 cm³ d'acide acétique.

On maintient la solution à cette même température encore 3 h et on laisse reposer une nuit. On chauffe ensuite 9 h à 60-65°. Après une nouvelle nuit de repos à température ordinaire, l'excès de chromate est détruit par l'addition en 1 h de 1 l d'une solution d'acide oxalique (environ 10 %), en refroidissant dans la glace. L'agitation ne doit pas être trop violente, car autrement il se forme une émulsion tenace. On laisse reposer quelques heures, jusqu'à cessation du dégagement gazeux. La solution est décantée, lavée deux fois à l'eau, une fois à la soude N/10, 2 fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. On chasse et cristallise dans 80 cm³ de méthanol, on essore 8,35 g d'aiguilles F = 185-186°. Des eaux-mères on récupère un deuxième jet : 0,55 g, F = 184,5-185,5°. Rdt = 57 %.

MÉTHODE B : Oxydation par le chromate de sodium selon MARSHALL et coll. (7). 64 g d'acétate de déhydroisoandrosterone (I) sont dissous dans 245 cm³ d'acide acétique et 115 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute par portions, 82 g de chromate de sodium anhydre (2 moles) (*). On agite pendant 1 h et on laisse à l'étuve à 35°, 16 h. Il reste du chromate initial non dissous, on rajoute 3 l d'eau et on essore le précipité qui est lavé abondamment à l'eau. Le produit incolore, 56 g, F = 164-170° est séché et cristallisé avec filtration dans 235 cm³ de méthanol. On essore 38,3 g, F = 182-183°. Rdt = 58 %. Des eaux-mères, on récupère en ajoutant de l'eau 0,05 g, F = 144-158° (corps initial impur) réoxydé dans les mêmes conditions. On obtient après cristallisation, 3,76 g, F = 185-187°. Rdt total = 65 %.

3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (III).

16 g de 3 β -acétoxy 7,17-dioxo androsta-5-ène (II) sont hydrogénés en suspension dans 160 cm³ d'éthanol ordinaire en présence de 3,20 g de palladium à 5 % sur charbon. On fixe 1 250 cm³ d'hydrogène en 1 h 30 (théorie 1 100 cm³). On filtre et lave par 125 cm³ d'éthanol. On recristallise dans 100 cm³ de méthanol et 75 cm³ d'eau. Cristaux trapus, désolvatés à 120°, 12,23 g, F = 160-162,5°. On récupère un 2^e jet (0,80 g) en ajoutant 50 cm³ d'eau et 10 cm³ de méthanol dans les eaux-mères que l'on recristallise dans le méthanol aqueux. Rdt = 80 %.

Recristallisé pour analyse dans l'éthanol, F = 167-168°. $[\alpha] = + 9^\circ \pm 2$ [M]_D: Calc.: 0, trouvé: + 31.

Analyse C₂₁H₃₀O₄ = 346: Calc. %: C 72,8 H 8,7
Tr.: 72,3 8,7.

Le remplacement du palladium par le rhodium à 5 % sur charbon abaisse le rendement à 67 %. On obtient un produit très impur en utilisant le platine.

3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (IV).

12,2 g de 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (III) sont chauffés 1 h 30 à reflux dans 105 cm³ de méthanol et 10 cm³ de lessive de soude concentrée. On neutralise la soude en excès par l'acide acétique et on étend avec 135 cm³ d'eau. Belles paillettes (9,9 g), F = 199,5-200,5°. Rdt = 93 %. Recristallisé pour analyse dans le méthoxyéthanol aqueux. F = 199-200°. $[\alpha] = + 10^\circ \pm 3$ (C = 0,6). [M]_D calc. + 28, trouvé + 30.

Analyse C₁₉H₂₈O₃ = 304: Calc. %: C 75,0 H 9,3
Tr.: 75,0 9,35.

3, 7, 17-trioxo (5 α)androstane (XIII):

1 g de 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α)androstane (IV) dissous dans 10 cm³ de pyridine est versé dans la solution de complexe préparée à partir de 1 g de CrO₃ et 10 cm³ de pyridine. Après une nuit à température ordinaire on rajoute 5 cm³ d'alcool isopropylique et un peu de célite et on essore. On lave par 45 cm³ de dioxanne chaud et on concentre sous vide. On essore et lave à l'eau, 0,73 g de cristaux colorés, F = 236-239°. Rdt = 73 %. On obtient un produit incolore en dissolvant dans 30 cm³ de dioxanne chaud, en filtrant et en ajoutant 30 cm³ d'eau en filtrat. Essoré 0,64 g, F = 236-238°.

L'oxydation peut être aussi effectuée en dissolvant 6 g de (IV) dans 400 cm³ d'acétone distillée sur permanganate et en ajoutant 5,6 cm³ de solution standard CrO₃, SO₄H₂, eau (8). On précipite par l'eau 4,42 g F = 229-234°. Rdt = 73 %.

Recristallisé pour analyse dans le méthoxy éthanol, en bâtonnets, F = 237-239°. $[\alpha] = + 22,5^\circ \pm 1^\circ$ [M]_D: Calc. + 101; Tr. + 67.

Analyse C₁₉H₂₆O₃ = 302: Calc. %: C 75,5 H 8,7
Tr.: 75,1 8,65.

(*) Pour ne pas avoir à déshydrater le chromate de sodium commercial (CrO₄Na₂, 4H₂O) il est commode d'augmenter en conséquence la quantité d'anhydride acétique.

3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (XIV) :

2 g de 3 β -acétoxy 7,17-dioxy (5 α) androstane (III) sont chauffés 20 h dans 67 cm³ de benzène, 2,7 cm³ d'éthylène glycol avec 153 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. Le benzène, entraînant l'eau est recyclé après passage sur sulfate de sodium anhydre. On rajoute 10 cm³ de soude 2 N et on lave à l'eau. Le produit est recristallisé dans 10 cm³ de dioxanne et 5 cm³ d'eau : 1,72 g, F = 203-208° (Rdt = 70 %). Pour analyse on recristallise dans le dioxanne aqueux. Aiguilles : F = 205-210° [α] = -26° $\pm$ 2.

Analyse C₂₅H₃₈O₆ = 434 : Calc. % : C 69,1 H 8,8
Tr. : 68,9 8,8.

Étude cinétique de la décomposition des dioxolanes en 7 ou 17.

100 mg de stéroïde sont dissous dans du dioxanne, on ajoute 1 cm³ de SO₄H₂ 2,5 N et on complète à 10 cm³ par du dioxanne. Les lectures du pouvoir rotatoire en fonction du temps sont effectuées dans un tube polarimétrique de 1 dm. Les courbes de la Fig. 2 rendent compte des résultats expérimentaux.

$$K = \frac{1}{t} \log \left(\frac{\alpha_1 - \alpha_0}{\alpha_1 - \alpha} \right) \quad \alpha_1 \text{ et } \alpha_0 \text{ lecture finale et lecture initiale.}$$

3 β -hydroxy 17-éthylènedioxy (5 α) androstane :

$$K \cdot 10^2 = 1,07 \text{ à } 18^\circ.$$

3 β -acétoxy 7-éthylènedioxy 17-oxo (5 α) androstane :

$$K \cdot 10^2 = 0,13 \text{ à } 21^\circ.$$

3 β -acétoxy 7-éthylènedioxy 17-oxo (5 α) androstane (XV).

Préparé par hydrolyse ménagée du 3 β -acétoxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (XIV) selon les indications fournies par l'étude cinétique : 1 g est dissous dans 90 cm³ de dioxanne et 10 cm³ de SO₄H₂ 2,5 N. On garde 3 h à température ambiante et on verse sur une solution de 2,5 g de bicarbonate de sodium, dans 200 cm³ d'eau. On étend par de l'eau, essore et lave à l'eau : 0,63 g, F_{inst} = 250°. Rdt = 70 %. Recristallisé dans le méthanol en aiguilles brillantes, F_{inst} = 250°. [α] = +41° $\pm$ 2 (C = 1,77).

Analyse C₂₃H₃₄O₅ = 390 : Calc. % : C 70,7 H 8,8
Tr. : 71,2 8,9.

Spectre IR (pastille KBr) : 1740 cm⁻¹ (CO) ; 1244 cm⁻¹ (C — O acétate) 1024 cm⁻¹.

7-oxo 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α) androstane (XVII).

0,50 g de cétal précédent (XV) est réduit par 0,30 g de BH₃K dans 15 cm³ de méthanol. On reprécipite par de l'eau 0,41 g d'un produit cristallisé F = 270° qui est saponifié directement par la soude méthanolique. On isole 0,38 g de fines aiguilles F = 210°. On hydrolyse la fonction dioxolane et essore après précipitation par l'eau 0,23 g de cristaux trapus, F = 200-201° (se désolvate à 120°) : [α] = -55,8° (CH Cl₃). Pas d'abaissement de point de fusion avec un échantillon de 7-oxo 3 β ,17 β -dihydroxy (5 α) androstane : F = 198,5-199,5° ; [α] = -54° (CH Cl₃), préparé selon (17).

3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (V).

10,3 g de 3 β -hydroxy 7,17-dioxy (5 α) androstane (IV) sont chauffés à reflux 4 h dans 340 cm³ de benzène et 14 cm³ de glycol en présence de 790 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On ajoute 65 cm³ de soude 2 N diluée dans de l'eau, lave la solution benzénique à l'eau, sèche et chasse. Le produit obtenu cristallise lentement dans 50 cm³ de dioxanne et 30 cm³ d'eau en très fines aiguilles. On essore 11,77 g d'un produit vraisemblablement solvate F = 99-103° (fusion pâteuse) puis F = 148-151°, après amorçage avec le produit d'analyse. [α] = -19,6°. Rdt = 81 % (basé sur un solvat à 2 H₂O). Le produit est suffisamment pur pour les réactions ultérieures.

Pour analyse on purifie par chromatographie sur alumine et recristallise : F = 108-112°, puis 158-161°. Désolvate sous vide (perte de poids équivalent à 2 H₂O). [α] = -23° $\pm$ 2.

Analyse C₂₃H₃₆O₅ = 392 : Calc. % : C 70,4 H 9,25
Tr. : 69,8 9,0.

3-oxo- 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (VI).

11,5 g du dioxolane hydraté précédent (V) sont chauffés 2 h sous 20 mm. au bain-marie, puis dissous dans 35 cm³ de pyridine

sèche et versés sur le complexe formé par 10,6 g d'acide chromique dans 105 cm³ de pyridine. Après une nuit on rajoute un peu de célite et d'isopropanol, essore et lave par 60 cm³ de dioxanne chaud. On étend le filtrat par 1 l d'eau et laisse 2 h à 0°.

Après essorage et lavage par l'eau on récolte 8,25 g de produit coloré qui est dissous dans 140 cm³ de benzène et filtré. On obtient 8,22 g incolore, F = 208-217° (Rdt = 77 %). Recristallisé pour analyse dans le méthoxy éthanol aqueux. Batonnets, F = 209-213°. [α] = -23° $\pm$ 3.

Analyse C₂₃H₃₄O₅ = 390 : Calc. % : C 70,7 H 8,8
Tr. : 70,5 8,7.

3,17-dioxy 7-éthylènedioxy (5 α) androstane (XIX).

Obtenu par oxydation du 3 β -hydroxy 7-éthylènedioxy 17-oxo (5 α) androstane non cristallisé formé par saponification de l'acétate correspondant (XV). L'oxydation se fait, selon la manière habituelle, par le complexe CrO₃, pyridine. On recristallise dans le méthoxy éthanol F = 206-208°. [α] = +62° $\pm$ 3.

Analyse C₂₁H₃₆O₄ = 346 : Calc. % : C 72,8 H 8,7
Tr. : 72,7 8,6.

Spectre IR : (pastille KBr) 1740 cm⁻¹ ; 1708 cm⁻¹ (CO) ; 1138 cm⁻¹ ; 1102 cm⁻¹ ; 1048 cm⁻¹.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7, 17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (VII).

L'éthynylation a été effectuée selon la méthode de STAVELY (17) en présence de *t*-amylate de potassium. 10 g de cétone (VI) sont dissous dans 150 cm³ de benzène et 74 cm³ d'éther. Le tertio-amylate est préparé à partir de 10 g de potassium et 150 cm³ d'alcool *t*-amylque. Ces deux solutions sont ajoutées simultanément en 25 mn à une solution de 500 cm³ d'éther préalablement saturé par le passage d'acétylène pendant 30 mn. On maintient l'agitation et le barbotage d'acétylène pendant 5 h, puis on ajoute une solution de 36 g de chlorure d'ammonium dans 360 cm³ d'eau. Après traitement on cristallise dans 100 cm³ de benzène et 240 cm³ de cyclohexane. On essore en deux jets 7,27 g, F = 199-209°. Rdt = 68 %. Les eaux-mères chromatographiées sur alumine fournissent par élution au benzène encore un peu du composé précédent puis avec l'éther son isomère, non cristallisé (rendement d'environ 10 %) qui sera décétalisé (voir plus loin).

L'éthynylation effectuée en présence de potasse anhydre dans la diméthylformamide (18) ne se fait qu'avec un rendement de 54 %. Aiguilles F = 220-222,5°. [α] = -40° $\pm$ 2 (C = 1,5).

Analyse C₂₅H₃₆O₅ = 416,5 : Calc. % : C 72,1 H 8,7
Tr. : 72,1 8,6.

Spectre IR : 3 300 cm⁻¹ (OH) ; 3 100 cm⁻¹ (C $\equiv$ CH) ; 1 030 cm⁻¹.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxy (5 α) androstane (VIII a).

0,55 g de cétal (VII) sont dissous dans 10 cm³ d'acétone et 0,5 cm³ d'eau avec 50 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On chauffe à reflux 30 mn. Il se forme un précipité qui se redissout. On ajoute de l'eau et essore 0,38 g. F = 237-242°. Recristallisé dans le méthanol aqueux F = 243-245°. [α] = +17° $\pm$ 2 (C = 1,4).

Analyse C₂₁H₂₈O₃ = 328 : Calc. % : C 76,8 H 8,6
Tr. : 76,8 8,9.

Spectre IR : 2 bandes entre 1 700 cm⁻¹ et 1 750 cm⁻¹ (CO) ; 3 300 cm⁻¹ (OH) ; 3 100 cm⁻¹ (C $\equiv$ CH) ; 1 030 cm⁻¹ ; 2 200 cm⁻¹ (C $\equiv$ C) ; 1 000 cm⁻¹.

3 β -éthynyl 3 α -hydroxy 7,17-dioxy (5 α) androstane.

950 mg de la résine issue de la chromatographie des eaux-mères d'éthynylation [voir (VII)] sont chauffés 30 mn dans 29 cm³ d'acétone et 1 cm³ d'eau avec 95 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On étend d'eau et essore 0,47 g F_{inst} = 244° [α] = +25° $\pm$ 1. Cristallisé dans le méthanol F = 251-253°. F_{inst} = 254°.

En mélange avec son isomère montre une dépression de point de fusion. Spectre IR : 3 300 cm⁻¹ (OH) ; 3 100 cm⁻¹ (C $\equiv$ CH) ; 2 bandes entre 1 700 cm⁻¹ et 1 750 cm⁻¹ (CO) ; 2 200 cm⁻¹ (C $\equiv$ C) ; 1 030 cm⁻¹.

Analyse C₂₁H₂₈O₃ = 328 : Calc. % : C 76,8 H 8,6
Tr. : 76,5 8,7.

3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 17-oxo 7-éthylènedioxy (5 α) androstane.

0,55 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (VII) sont décomposés comme dans le cas de (VIII a), mais on essore après 5 mn de chauffage les fines aiguilles qui sont

apparues et lave à l'eau 0,12 g, $F_{\text{inst}} = 308^\circ$. Rdt = 25 %. Recristallisé pour analyse dans le dioxanne aqueux. $F_{\text{inst}} = 308^\circ$ $[\alpha] = +30^\circ \pm 1$.

Analyse $C_{23}H_{22}O_4 = 372$: Calc. %: C 74,15 H 8,8
Tr. : 73,95 8,15.

Spectre IR (pastille KBr): 1740 cm^{-1} (CO); 1140 cm^{-1} ; 1038 cm^{-1} ; 945 cm^{-1} (C — O).

3-acétyl 7,17-dioxo (5 α) androsta-2-ène (XX).

1,25 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (VIII a) sont chauffés à reflux 1 h avec 12,5 cm^3 d'acide formique à 90 %. On récupère le produit de réaction par précipitation par l'eau et extraction au benzène. Le produit est chromatographié sur 50 g d'alumine; on élue par des mélanges benzène-éther 929 mg de produit qui recristallisé dans le méthoxy-éthanol aqueux fournit 764 mg $F_{\text{inst}} = 267^\circ$ et un deuxième jet de 47 mg, $F_{\text{inst}} = 243^\circ$ (Rdt = 62 %).

Pour analyse: recristallisé dans le méthoxy-éthanol pur $F_{\text{inst}} = 269^\circ$ $[\alpha] = +114^\circ \pm 2$ (C = 0,50).

Analyse $C_{21}H_{28}O_3 = 328$: Calc. %: C 76,8 H 8,6
Tr. : 77,0 8,7.

3 β -acétyl 7,17-dioxo (5 α) androstane (XXI).

400 mg de cétone éthylénique précédente (XX), en suspension dans 20 cm^3 d'éthanol sont hydrogénés en présence de 80 mg de palladium à 5 % sur charbon. On fixe la quantité théorique d'hydrogène en deux heures, on filtre et rince au dioxanne. Par cristallisation dans 20 cm^3 d'éthanol aqueux à 50 % on récolte 349 mg d'aiguilles $F_{\text{inst}} = 229^\circ$. Cristallisé pour analyse dans le méthoxy-éthanol et séché à 80° sous 0,1 mm Hg, $F_{\text{inst}} = 229^\circ$. $[\alpha] = +50^\circ \pm 3$.

Analyse $C_{21}H_{30}O_3 = 330$: Calc. %: C 76,3 H 9,15
Tr. : 76,3 9,6.

3 α -acétyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (XXII b).

400 mg de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (VIII a) sont agités 24 h dans 40 cm^3 d'acétate d'éthyle avec 400 mg d'acétate mercurique. Après barbotage de SH_2 et traitement on filtre sur alumine le produit en solution éthanolique et on cristallise dans 5 cm^3 d'éthanol et 5 cm^3 d'eau. On essore 221 mg $F = 191-197^\circ$ et récupère un deuxième jet par addition d'eau: 102 mg, $F = 175-205^\circ$. Recristallisé dans l'éthanol: $F = 216-219^\circ$. $[\alpha] = +22^\circ \pm 3$ (C = 0,7).

Analyse $C_{23}H_{34}O_5 = 390$: Calc. %: C 70,7 H 8,8
Tr. : 70,7 8,15.

3 α -acétyl 3 β -hydroxy 7,17-biséthylènedioxy (5 α) androstane (XXIII).

483 mg de composé acétylénique (XXIV) sont chauffés à 100° 2 h avec 3,5 cm^3 de pipéridine et 0,50 g de chlorure mercurique. Après traitement, on recristallise dans le mélange cyclohexane-benzène et récolte en deux jets 281 mg de fines aiguilles $F = 177-183$ et 88 mg, $F = 190-193^\circ$. Le premier jet est cristallisé pour analyse dans les mêmes solvants. $F = 183-186^\circ$ $[\alpha] = -21^\circ \pm 4$ (C = 0,4).

Analyse $C_{25}H_{38}O_6 = 434$: Calc. %: C 69,1 H 8,8
Tr. : 69,2 8,7.

Spectre IR: 3 400 cm^{-1} (OH); 1 700 cm^{-1} (CO); 1 120 cm^{-1} ; 1 050 cm^{-1} ; 945 cm^{-1} .

3 α -acétyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (XXII a).

Préparé par hydrolyse du dioxolane (XXIII). Cristallisé dans le méthoxy-éthanol aqueux $F = 199-201^\circ$.

Analyse $C_{21}H_{30}O_4 = 346$: Calc. %: C 72,8 H 8,7
Tr. : 72,5 9,2.

3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (VIII b).

3 g de 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (VIII a) sont abandonnés 20 h à 130° dans 30 cm^3 de pyridine anhydre et 30 cm^3 d'anhydride acétique. Après le traitement habituel on cristallise dans 55 cm^3 de méthanol et 30 cm^3 d'eau et essore 2,56 g, $F = 183-199^\circ$, aiguilles colorées. Les eaux-mères sont chassées et on récolte encore par cristallisation dans 4 cm^3 de méthanol et 1 cm^3 d'eau 0,23 g. $F = 181-185^\circ$. Rdt = 81 %.

Pour analyse on cristallise dans le méthanol aqueux $F = 188^\circ-191^\circ$ (fusion pâteuse) $[\alpha] = +16^\circ \pm 3$. Désolvaté à 130° sous haut vide.

Analyse $C_{22}H_{32}O_4 = 360$: Calc. %: C 74,2 H 8,7
Tr. : 74,9 8,7.

3 α -vinyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (IX).

1,52 g de 3 α -éthynyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (VIII b) en solution dans 38 cm^3 de pyridine anhydre en présence de 0,75 g de palladium à 5 % sur CO_2Ca ont fixé une molécule d'hydrogène en 4 h. Après traitement et cristallisation dans 15 cm^3 de méthoxy-éthanol et 10,5 cm^3 d'eau on essore 1,32 g $F = 182-185^\circ$. (Rdt = 86 %). Recristallisé deux fois pour analyse dans l'éthanol. $F_{\text{inst}} = 178^\circ$. $[\alpha] = +29^\circ \pm 3$ (C = 1,2) après désolvatation à 100° sous 0,05 mm.

Analyse $C_{23}H_{34}O_4 = 374,5$: Calc. %: C 73,8 H 9,15
Tr. : 74,4 8,9.

Spectre IR: 2 bandes entre 1 740 cm^{-1} et 1 700 cm^{-1} (CO); 1 230 cm^{-1} (C — O acétate); 1 040 cm^{-1} ; 1 010 cm^{-1} .

3 α -(bromo-2' hydroxy-1' éthyl-1') 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (X).

1 g de 3 α -vinyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (IX) est dissous dans 20 cm^3 de *t*-butanol et 1,40 cm^3 d'acide acétique. On ajoute à température ordinaire une solution de 406 mg de *N*-bromoacétamide (excès de 10 %) et de 600 mg d'acétate de sodium (trihydraté) dans 4,5 cm^3 d'eau. On abandonne une nuit, puis étend d'eau et extrait à l'éther. Le produit brut est utilisé tel quel pour l'oxydation en bromocétone (XI) (voir plus bas). Toutefois la bromhydrine (X) peut être isolée par chromatographie sur alumine neutre et élution avec un mélange benzène-éther (1/1).

Cristallisé pour analyse dans le méthanol aqueux: aiguilles $F = 181-183^\circ$ (avec décomposition).

Analyse $C_{23}H_{33}O_5\text{Br} = 469$: Calc. %: C 58,8 H 7,1 Br 17,0
Tr. : 58,8 7,0 16,7.

Spectre IR: 3 300 cm^{-1} (OH); 2 bandes entre 1 740 cm^{-1} et 1 700 cm^{-1} (CO); 1 230 cm^{-1} (C — O acétate); 1 030 cm^{-1} .

3 α -(bromoacétyl) 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (XI).

La bromhydrine brute (X) préparée à partir de 1 g de 3 α -vinyl 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (IX) est dissoute dans 20 cm^3 d'acide acétique. On ajoute 1,072 g de CrO_3 dans 36 cm^3 d'acide acétique et 0,4 cm^3 d'eau et abandonne 4 j à la température ambiante. On détruit l'excès d'oxydant par 1,5 cm^3 d'éthanol et chasse sous vide l'acide acétique en dessous de 35° . Après deux extractions à l'éther on obtient 1,12 g de résine, qui est chromatographiée sur 50 g d'alumine neutre. La cétone bromée (XI) est éluee par le benzène: 556 mg, $F = 200-224^\circ$ [Rdt = 44 % par rapport au dérivé allylique (IX)]. Recristallisé pour analyse dans le méthoxy-éthanol aqueux. Aiguilles plates, $F = 217-221^\circ$. $[\alpha] = +4^\circ \pm 8$.

Analyse $C_{23}H_{31}O_5\text{Br} = 467$: Calc. %: C 59,1 H 6,6
Tr. : 59,1 6,8.

Spectre IR: 2 bandes entre 1 740 cm^{-1} et 1 700 cm^{-1} (CO); 1 220 cm^{-1} (C — O acétate); 1 010 cm^{-1} .

3 α -(acétoxyacétyl) 3 β -acétoxy 7,17-dioxo (5 α) androstane (XII).

720 mg de cétone bromée (XI) sont dissous dans 12 cm^3 de diméthylformamide avec 310 mg d'acétate de sodium anhydre. On agite sous azote à 60° pendant 2 h 30. On refroidit, précipite par l'eau et essore. Après évaporation le résidu est chromatographié sur 30 g de silice et 7 g de célite. La phase aqueuse est extraite à l'éther. On élue par le mélange benzène-éther (9/1) 42 mg de produit bromé puis par le mélange benzène-éther (1/1) 582 mg, $F = 142-160^\circ$, recristallisé dans un mélange cyclohexane-benzène. Rdt = 67,5 % (432 mg), $F_{\text{inst}} = 174^\circ$. Échantillon d'analyse: $F = 158-167^\circ$, $F_{\text{inst}} = 179^\circ$. $[\alpha] = +3^\circ \pm 6$ (C = 0,8). Désolvaté par chauffage de 18 h sous 0,02 mm à 80° .

Analyse $C_{25}H_{34}O_7 = 446$: Calc. %: C 67,2 H 7,7
Tr. : 67,3 7,7.

Spectre IR: 2 bandes entre 1 700-1 750 cm^{-1} (CO); 1 220 cm^{-1} (C — O acétate); 1 020 cm^{-1} ; 950 cm^{-1} .

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) H. C. MURRAY et D. H. PETERSON, *Brevet U.S.*, 2659741; *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 13737.
- (2) T. KRITCHEVSKY, D. L. GARMAISE, T. F. GALLAGHER, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 483.
- (3) J. JOSKA et F. SORM, *Chem. Listy*, 1958, **52**, 1780; *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 5341.
- (4) H. B. KAGAN et J. JACQUES, *Bull. Soc. chim.*, 1958, 1600.
- (5) R. V. OPPENHAUER et H. D. OBERRAUCH, *Anales Asoc. quim. Argentine*, 1949, **37**, 246.
- (6) W. LOGEMAN, *Gazz. chim. ital.*, 1951, **81**, 548.
- (7) C. W. MARSHALL, R. E. RAY, I. LAOS et B. RIEGEL, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 6308.
- (8) C. DIERASSI, R. R. ENGLE et A. BOWERS, *J. org. Chem.*, 1956, **21**, 1547.
- (9) W. G. DAUBEN, A. F. DICKEL, O. JEGER et V. PRELOG, *Helv. chim. Acta*, 1953, **36**, 325.
- (10) O. W. WHEELER et S. L. MATEOS, *Canad. J. Chem.*, 1958, **36**, 1431.
- (11) H. L. HERZOG, H. A. JEVNIK, H. E. TRULLY et E. B. HERSHBERG, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4425.
- (12) M. S. NEWMAN et R. J. HARPER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 6350.
- (13) L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 1945.
- (14) A. MARQUET, H. B. KAGAN, M. DVOLAITZKY, L. MAMLOK, C. WEIDMANN et J. JACQUES, *C. R. Acad. Sciences*, 1959, **248**, 984.
- (15) J. SALAMON et T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta.*, 1947, **30**, 1616.
- (16) R. JOLY, J. WARNANT et G. NOMINÉ, *Bull. Soc. chim.*, 1957, 330.
- (17) K. HEUSLER et A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta*, 1952, **35**, 284.
-

CHAPITRE VI

RÉSULTATS BIOLOGIQUES

Action antihormonale. Mise en évidence.

Nous avons développé dans la partie introductive quelques considérations sur l'activité antihormonale, en soulignant le manque de renseignements sur le mécanisme de cette action.

L'antagoniste peut éventuellement agir à des niveaux très différents de l'organisme. Il a été démontré dans certains cas, qu'il y avait soit un freinage hypophysaire (castration chimique du mâle entraînée par les œstrogènes), soit une diminution de synthèse hormonale dans la glande (exemple des antithyroïdiens). On peut envisager des mécanismes hypothétiques, entre autres une inactivation accrue de l'hormone, un système de transport de l'hormone rendu moins efficace et enfin des phénomènes d'antimétabolisme. L'antimétabolite agirait sur le récepteur lui-même, en se substituant aux molécules actives. Ce mécanisme a été avancé dans les tentatives d'explication du blocage de l'effet de l'adrénaline sur les récepteurs périphériques. L'antimétabolite pourrait aussi agir à un stade intermédiaire de la chaîne enzymatique. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de relier l'effet antihormonal de certains stéroïdes à un antimétabolisme, mais lorsque l'antagoniste a une formule très voisine de l'hormone naturelle (œstriol s'opposant à l'œstradiol) cette hypothèse n'est pas à rejeter. La formation d'anticorps spécifiques a été envisagée par LIEBERMAN (*) comme un moyen de s'opposer aux hormones. Il a préparé des anticorps à partir d'antigènes formés de l'union d'une protéine et de plusieurs molécules de stéroïdes.

Les tests employés pour étudier les effets antagonistes de stéroïdes naturels se font en général sur un animal qui a subi l'ablation de la glande sécrétrice de l'hormone envisagée. On examine un récepteur approprié (au sens large du terme) avant et après injection de l'hormone déficiente. L'administration simultanée d'un antagoniste devra diminuer l'effet de l'hormone exogène. D'autres tests utilisent des animaux entiers à qui on administre simplement l'antihormone.

Intérêt thérapeutique des antihormones.

L'utilisation thérapeutique de stéroïdes inactifs mais doués d'action antihormonale peut être envisagée comme un des moyens de combattre sélectivement l'hyperfonctionnement de certaines glandes, sans introduire d'effets secondaires néfastes et en évitant des ablations chirurgicales.

Les anti-œstrogènes et anti-androgènes pourraient être

d'une grande utilité dans les thérapeutiques contre le cancer du sein et de la prostate, ces cancers étant liés à la présence d'un excès d'œstrogène ou d'androgène.

La possession de composés anti-désoxycorticostérone ou anti-alдостérone permettrait de favoriser la diurèse sodique et de combattre les œdèmes, particulièrement lors de certaines déficiences cardiaques ou pendant des traitements à la cortisone et ses dérivés.

Enfin les anti-glucocorticoïdes pourraient permettre d'obtenir une plus grande sélectivité dans l'emploi des anti-inflammatoires.

Résultats biologiques.

Les composés que nous avons préparés dans ce travail ont été examinés par le Professeur PINCUS de la Worcester Foundation comme anti-œstrogènes sur la souris ovariectomisée traitée à l'œstrone et comme anti-androgènes sur le poussin mâle de deux jours traité à l'énanthate de testostérone. Les essais anti-minéralocorticoïdes ou anti-glucocorticoïdes ont été effectués par L. CHEDIN du Laboratoire d'Endocrinologie et Morphologie expérimentale du Collège de France sur des souris surrenalectomisées traitées par la désoxycorticostérone ou la cortisone.

Les premiers résultats des essais qui sont actuellement en cours indiquent que certains de ces composés sont doués d'activité anti-œstrogène, anti-androgène ou anti-désoxycorticostérone, tout en étant dépourvus d'action hormonale.

Les stéroïdes comportant en 3 la structure 3 α -éthynyl 3 β -hydroxy présentent une faible mais significative activité *anti-œstrogène*. Les substances possédant en 3 un groupe acétyle sont au contraire douées de propriétés *anti-androgènes*: le 3-acétyl 17-oxo androsta-2-ène semble présenter l'intérêt le plus net. Parmi les corps possédant une chaîne cortisonique en 3 le 3 α -(acétoxy acétyl) 3 β -acétoxy 17-oxo (5 α)androstane a été essayé et paraît posséder une action *antiminéralocorticoïde importante*.

L'ensemble des résultats biologiques fera l'objet de publications ultérieures.

Conclusion.

Si l'action anti-désoxycorticostérone de composés comportant une chaîne cortisonique ne paraît pas trop paradoxale, il est étonnant de trouver, pour des corps ayant la structure partielle en 3 de la progestérone, une action anti-androgène, ce qui montre la difficulté de faire des prévisions dans ce domaine. Il n'en reste pas moins que l'hypothèse des « stéroïdes inversés », avec toutes les approximations qu'elle implique, semble une hypothèse de travail assez fructueuse dans la recherche de stéroïdes anti-hormonaux, et les résultats biologiques déjà accessibles sont suffisamment encourageants pour envisager la préparation de modèles plus proches des antipodes des stéroïdes naturels.

(*) S. LIEBERMAN, B. F. U. ERLANGER, S. M. BEISER, F. J. F. J. AGATE « Recent Progress in Hormone Research », 1959, 45, 165.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Introduction	5
Notion de stéroïde modifié	5
Isomérisie optique et action biologique	6
Notion de stéroïde inversé	6
CHAPITRE II. — Androgènes « inversés ». Dérivés de l'androstane éthynylé en 3	9
Éthynylation de 3-oxo stéroïdes	9
Hydrogénation de la triple liaison	9
Action des organomagnésiens sur une cétone en 3	10
Détermination de l'orientation de la chaîne	11
CHAPITRE III. — Progestérone et désoxycorticostérone « inversées »	17
Synthèse de 3-acétyl 2-ène stéroïdes	17
Réduction de la double liaison 2,3	18
Préparation d'une désoxycorticostérone inversée	18
CHAPITRE IV. — 11-désoxycorticoides « inversés ». Dérivés de l'androstane comportant une chaîne hydroxycétol en 3	21
Hydratation des carbinols acétyléniques	21
Préparation de bromo acétyl carbinols en 3	24
Introduction de la chaîne cortisone	25
CHAPITRE V. — « Inversés » de stéroïdes oxygénés en 11	28
Dérivés de l'androstane ayant un oxygène en 7	28
Catalisation des 7,17-dioxy stéroïdes	29
Chaîne acétylénique et réactions	31
Préparation d'une cortisone « inversée »	32
CHAPITRE VI. — Résultats biologiques	35
Conclusions	36

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

« *Application de la spectrométrie de masse à la détermination de structures en chimie organique* ».

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 22 Décembre 1959.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

IMPRIMÉ PAR L'IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT, CHARTRES (E.-ET-L.) FRANCE (1960).
